ÜBER
SEMEN CUCURBITAE

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der philosophischen Fakultät II

der Universität Bern

vorgelegt von

ALBERT ERNST SCHUBIGER
von Uznach und Luzern

Genehmigt auf Antrag von Herrn Prof. Dr. Paul Casparis

Bern, 25. Juli 1940

Der Dekan:
gez. Prof. Dr. W. Scherrer

1942

Stucki & Thoma Niederurnen

ÜBER
SEMEN CUCURBITAE

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der philosophischen Fakultät II

der Universität Bern

vorgelegt von

ALBERT ERNST SCHUBIGER
von Uznach und Luzern

Genehmigt auf Antrag von Herrn Prof. Dr. Paul Casparis

Bern, 25. Juli 1940

Der Dekan:
gez. Prof. Dr. W. Scherrer

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

An dieser Stelle möchte ich meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. Paul Casparis für die wohlwollende Unterstützung dieser Arbeit meinen besten Dank aussprechen.

Meiner lieben Mutter und dem Andenken meines lieben Vaters gewidmet.

Einleitung.

Fast alle heute in der Medizin gebrauchten Pflanzendrogen wurden auf rein empirischem Wege entdeckt und Jahrhunderte lang als Hausmittel gebraucht. Im 16. Jahrhundert schrieb Paracelsus die Wirkung dieser Drogen gewissen chemischen Stoffen zu, die in ihnen enthalten sind, und welche er „Quinta Essentia" oder aktive Prinzipien nannte. Obwohl während der folgenden Periode die „Iatrochemiker" zahlreiche Versuche machten, gelang die Reindarstellung dank der Entwicklung der modernen Chemie erst im letzten Jahrhundert.

Zu gleicher Zeit untersuchte die neue Wissenschaft der experimentellen Pharmakologie ihre Wirkung und gelangte so zu vielem für die Medizin wertvollem Wissen. Die ganze Materia Medica wurde einer kritischen Untersuchung unterzogen und viele wertlose oder scheinbar wertlose Drogen wurden ausgeschaltet. Diese Ausschaltung wurde von vielen Pharmakologen, welche einen sog. therapeutischen Nihilismus lehrten, aufs äußerste getrieben.

Anderseits zogen die Erfolge der synthetischen Chemie, die zur Einführung vieler wertvoller Mittel führten, die Aufmerksamkeit der pharmazeutischen und medizinischen Wissenschaft weg von den Pflanzendrogen, welche sich Jahrhunderte lang bewährt hatten.

Dank neuer Entdeckungen ist jedoch das Interesse für Medikamente aus dem Pflanzen- und Tierreich neuerdings stark gewachsen. Die frühern Methoden der Reindarstellung waren in vielen Fällen viel zu roh. Nur die feinern biochemischen Methoden waren neuerdings im Stande, Probleme wie die der Herz-Glykoside, Mutterkornalkaloide, Fischtranvitamine etc. aufzuklären.

Zu den Arzneipflanzen, deren Wert umstritten ist, gehören auch die Kürbiskerne. Die Droge wurde 1933 in den Arzneischatz der Pharmacopoea Helvetica Quinta aufgenommen. Da weder eine eingehende Uebersicht über die pharmakologische, pharmakochemische und klinische Literatur besteht, noch der wirksame Stoff bekannt ist, erschien eine Arbeit über diese Droge wünschenswert.

Die vorliegende Arbeit wurde auf Anregung von Herrn Prof. P. Casparis im Frühjahr 1936 begonnen und zum Teil unter seiner Leitung im Pharmazeutischen Institut der Universität Bern, zum Teil im Pharmacy Department, University of Wisconsin, USA, unter der Leitung von Herrn Prof. Edward Kremers ausgeführt.

Definition.

Die meisten Pharmacopoen definieren die Droge als „der getrocknete, reife Same kultivierter Varietäten von *Cucubita Pepo* Linné“ (1), (2). Das französische und das britische Arzneibuch liessen auch die *Cucurbita maxima* Duchesne zu.

Synonyme.

In der Literatur finden sich folgende Bezeichnungen: Deutsch: Kürbissamen, Feld-, Garten-Kürbissamen, Kürbiskerne. Englisch: Pumpkin seed, Punkin seed, Pompion seed, Gourd seed. Französisch: Semence de Courge, Graine de Courge, de Potiron, de Giraumon, de Citrouille, de Potiromon. Lateinisch: Pepo, Semen Cucurbitae. Portuguesisch: Pevides, Sementes de Cucurbita, Pevides de Abobora amarella. Spanisch: Semilla de Calabaza.

Etymologie.

Das Wort „Cucurbita“ stammt entweder vom Lateinischen „Cucumis“, „Cucuma“, ein ausgehöhltes Gefäß, oder vom Keltischen „kukh“, hohl, und dem Lateinischen „orbis“, Kreis, rund. Das Wort „Pepo“ kommt vom Griechischen „pepon“, reif, d. h. „nicht gegessen bis reif“ (3).

Ursprung und Geschichte der Pflanze.

Sowohl aus der alten als auch aus der neuen Welt stammen nahe verwandte Arten von Cucurbitaceen. Da die frühe Literatur keine genauen Beschreibungen der Pflanzen gibt, ist es schwierig, ihren Ursprung festzustellen.

Harz (4) gibt als Heimat von Cucurbita Pepo Südasien an.

Dragendorff (5) ist derselben Meinung und glaubt, daß unter den in der alten Literatur erwähnten Cucurbitaceen auch Cucurbita Pepo Linné eingeschlossen sei.

> „ . . . . . ist die Kolokynthe des Hippokrates, die Cucurbita der Römer, neben welcher aber noch eine Cucurbita silvestris vorkommt. Bei Karl dem Großen wird Pepones für die Kürbis oder Melone gebraucht. Simeon Sethi nennt sie Kolokyntha. Bei Karl dem Großen kommt auch eine Cucurbita vor, die aber vielleicht Flaschenkürbis mitbezeichnet. Außerdem hat er Colocynthidae, die nach Meyer aber wohl die Ecb. Elaterium bezeichnet. Bei Qutsâmî wird die Kürbis als Qara vorgeführt, bei Ibn el Baithar auch Dubba genannt. Bei der hl. Hildegard heißt sie Kurbesa in Turkestan Tarbuso, in China Tung-Kwa und Peh-Kwa.“

---

(1) The Pharmacopoeia of the U. S. A. 10th Revision, Philadelphia 1925.
(2) Pharmacopoea Helvetica Ed. Quinta, Bern 1935.
(3) Merck's Index, 3d ed., New-York 1907.
(4) Harz C. O., Landwirtschaftliche Samenkunde, I. Band, Berlin 1885.
(5) Dragendorff G., Die Heilpflanzen der verschiedenen Völker und Zeiten, Stuttgart 1898.

Anderseits gibt *Linné* (6) Amerika als das Ursprungsland von Cucurbita Pepo an. *Bailey* (7) stellt fest, daß der Kürbis von den Indianern kultiviert wurde zur Zeit der Entdeckung Amerikas. *Wittmack* (8) ist ebenfalls der Meinung, daß Cucurbita Pepo aus den beiden Amerika stamme. Die „Pepones" der Alten, gemäß diesem Autor, waren *Lagenaria vulgaris* Seringe, d. h. Flaschenkürbis. *De Candolle* (9), der durch seine gründlichen Untersuchungen den Gegenstand weitgehend abklärte, hebt hervor, daß die größte Wahrscheinlichkeit zu Gunsten eines amerikanischen Ursprunges von Cucurbita Pepo L., eines afrikanischen von Lagenaria vulgaris Seringe und eines asiatischen Ursprunges von Cucurbita maxima Duch. spricht. *Gray* und *Trumbull* (10) beanspruchen alle 3 Arten für Amerika. Diese Verwirrung entstand zum Teil aus der Tatsache, daß frühere Schriftsteller sowohl Amerika als auch Asien „Indien" nannten.

Die letzte Zusammenfassung der Forschungsergebnisse über die Entstehung der Kulturpflanzen finden wir im Werk von *Schiemann* (11). Er schreibt:

> „In der ältern Literatur sind Gurken, Kürbisse und Melonen vielfach durcheinander geworfen, sodaß es oft nicht möglich ist, aus der Beschreibung und Benennung, besonders in altgeschichtlichen und mittelalterlichen Schriften direkt die Art zu erkennen. Dies umso mehr, als, wie die neueren Arbeiten ergeben, die Formen der einzelnen Arten und Gattungen stark transgredieren. Das ist eine Folge der Parallelvariation, die gerade bei den Cucurbitaceen sehr stark ausgeprägt ist und zu ausgesprochen homologen Reihen geführt hat . . ."

„Nach dem heutigen Stand der Forschung sind alle Formen bis auf die Gattung Cucurbita altweltlich; bezüglich Citrullus und Lagenaria gehen die Meinungen noch auseinander . . ."

Die Heimat der Kürbisse ist Zentralamerika bis Mexiko nach Norden, Peru nach Süden.

Ausgebreitet hat sich die Gattung Cucurbita in Europa erst im 17. und 18. Jahrhundert, und erst im 19. Jahrhundert hat sich der große Formenreichtum gebildet.

Pflanzensystematische Bemerkungen.

Die Systematik der Arten Varietäten und Subvarietäten von Cucurbita Pepo L. und der verwandten Species ist ziemlich verworren, da diese Pfanzen stark zur Bastardisierung neigen. Sie wurden jahrhundertelang gekreuzt und

---

(6) Linné C. A., Materia medica, Ed. altera, Lipsiae et Erlangae 1772.
(7) Bailey L. H., The Standard Cyclopedia of Horticulture, New York 1914.
(8) Wittmack L., Landwirtschaftliche Samenkunde. Berlin 1922.
(9) De Candolle A. P., L'origine des plantes cultivées. Paris 1883.
(10) Gray A. & Trumbull J. H., Am. J. of Science, **25**, 372, 1883.
(11) Schiemann E., Entstehung der Kulturpflanzen. Band III von: Baur E. und Hartmann M., Handbuch der Vererbungswissenschaft. Berlin 1932.

ihre ursprünglichen wilden Vorfahren sind unbekannt. *Harz* (4) unterscheidet nicht weniger als 27 verschiedene Varietäten und Subvarietäten von Cucurbita Pepo L.

Uebersicht über die pharmakochemische, terapeutische und pharmakologische Literatur über Semen Cucurbitae.

Im Altertum und im Mittelalter wurden Cucurbitaceen als Heilmittel verwendet. So erwähnt *Hippokrates* (460-377 v. Chr.) „Kolokynthe" (früher als Cucurbita Pepo L (5), (12), neuerdings (13) als Melone, Cucumis Melo L. gedeutet als diätetisches Abführmittel.

Dioskorides (um 50 v. Chr.) erwähnt den Gebrauch von „Pepon" als Diureticum, bei Augenentzündungen und Kopfschmerzen (14).

Plinius der Aeltere (C. Plinius Secundus, 23-79 nach Chr.) erwähnt „Cucurbita" und „Cucurbita silvestris" und deren Gebrauch in der Medizin (15). **Unter seinen zahlreichen Bandwurmmitteln finden sie sich jedoch nicht,** entgegen der Meinung von *Hamelin* (16) und anderer Autoren.

Scribonius Largus (um 40 n. Chr.), die *„Frankfurter Liste"* (um 1450), Valerius *Cordus* 1515 erwähnen alle eine „Cucurbita", die als Cucurbita Pepo L. ausgelegt wurde (12).

In keinem Falle, trotz ausgedehnten Literaturstudiums, war es jedoch möglich, eine Erwähnung der Verwendung von Kürbissamen als Wurmmittel zu finden, die älter wäre als diejenige *Tyson's* 1683.

Dies ist heute, da wir von den Botanikern wissen, daß die Gattung Cucurbita aus der neuen Welt stammt, und daß deshalb alle Deutungen antiker u. mittelalterlicher Cucurbitaceen (Dragendorff, Tschirch l. c.) als Cucurbita Pepo, zu revidieren sind, verständlich.

In Arzneibüchern des 16., 17. und 18. Jahrhunderts finden wir vielfach Cucurbitaceensamen unter dem Begriff der „vier kalten Samen", „Semina quattuor frigida majora" zusammengefaßt, gebraucht als Emulsion gegen Fieber, als Diureticum und Analgeticum. Als Beispiel sei ein Abschnitt aus *Tabernaemontanus* (17) zitiert:

---

(12) Tschirch A., Handbuch der Pharmakognosie, Bd. I, 2 p. 540, Leipzig 1910
(13) Die Hippokratische Schriftensammlung in neuer deutscher Uebersetzung hrsg. von Richard Kapferer. Stuttgart 1934
(14) Dioscoridis Ed., Gunther R. T., Oxford 1934
(15) C. Plinius Secundus, Naturalis Historiae Libri XXXVII, Ed. Gabrielis Brotier, London 1826
(16) Hamelin E., Article „Citrouille", Dictionnaire Encyclopédique des schiences médicales, le série, tome 18e p. 610, Paris 1875
(17) Tabernaemontani D., Jacobi Theodori, New vollkommen Kräuter-Buch. Basel 1674

„Die Melonen, Cucumern, Citrullen und Kürbsensamen sind einer Natur, aus welchen man zugleich pflegt ein Milch zu pressen, und den durstigen Febricanten zu geben für ein Trank, welche Milch Emulsio quattuor seminum frig. major genennt wird. Man schölt diesen Samen, zerstosset sie wohl in einem steinernen Mörser, treibt es durch mit Brunnenwasser, und tut es in ein Glas. Dies wird gebraucht zur Versehrung der Nieren und Blasen, dieselben werden gereiniget, kület, löschet den Durst, lindert den hitzigen Husten, wehret der Schwindsucht und nimmet das tröpflich Harnen, alle Tag drey oder vier Stund vor dem Morgenessen bey zwo oder drey untz getrunken . . ."

Bei den vier kalten Samen handelt es sich um die Samen der Melone (Cucumis Melo L.), des Flaschenkürbis (Lagenaria vulg. L.), der Wassermelone (Citrullus vulg. Schrad.) und der Gurke (Cucumis sativus L.) (18), aber auch des Kürbis (Cucurbita Pepo L.) (19).

Die vier kalten Samen wurden auch benützt bei der ersten Angabe der anthelmintischen Wirkung der Droge in einer Mitteilung an die Royal Society 1683, (20) betitelt:

„LUMBRICUS LATUS or a Discourse read before the Royal Society of the Joynted Worm, wherein a great many Mistakes of former Writers concerning it, are remarked; its Natural Hystory from more exact Observations is attempted; and the whole urged as a Difficulty against the Doctrine of Univocal Generation by Edward *Tyson* M. D. Col. Med. Lond. nec non Reg. Societ."

Es ist eine Arbeit über die Biologie des Bandwurms, dessen Tiernatur damals umstritten war. Tyson schreibt:

„Ich beschreibe das Exemplar, das ein junger Mann von etwa 20 Jahren nach der Einnahme einer Emulsion der kalten Samen von sich gab; dieser Umstand genügt für einige Bewunderer der Signaturenlehre, dieselbe zu preisen und zu verherrlichen. Ich will hier aber die Aetiologie dieser Kur übergehen, ebenso die Pathologie der Symptome, unter denen er litt; ich will nur erwähnen, daß, nachdem er ihn von sich gezogen hatte (having dragged it from himself), nicht ohne erschreckende Befürchtungen, daß Eingeweide und alles herauskäme, er deutlich sah, daß der Wurm lebte und sich bewegte."

Aus der Abbildung dieses Exemplares, die wohl die erste vollständige Abbildung eines Bandwurmes überhaupt ist (und nicht, wie *Kreis* (21) angibt),

---

(18) Dorvault, L'Officine. 6e Edition. Paris 1866
(19) Regnauld J., Article „Semences", Dictionnaire Encyclopédique des Sciences Médicales, 3e série, tome 8e, p. 573. Paris 1880
(20) Philosophical Transactions, **146**, 113, Oxford 1683
(21) Ciba Zeitschrift, **5**, 1750, 1937

diejenige des Nicolas Andry von 1700), geht hervor, daß derselbe samt Kopf abging. — Tyson berichtet nicht, ob die kalten Samen damals als Bandwurmmittel üblich waren und von ihm verordnet wurden, oder ob es sich um eine zufällige Entdeckung handelte.

Wie weit die Signaturenlehre — die von Paracelsus vertretene Anschauung, daß die Pflanze durch ihre Gestalt, Farbe u. s. w. andeute, gegen welche Leiden sie anzuwenden sei — bei der Entdeckung der anthelmintischen Eigenschaften der Droge mitspielte, geht nicht klar hervor. Schon *Hippokrates* (22) schrieb ja, daß der Bandwurm sich aus dem Darme „wie Gurkensamen" entleere; ähnliche Vergleiche und die Bezeichnung „Kürbiswurm" für Taenia und „Cucurbitine" für deren Proglottiden tauchen bis in die neueste Zeit hinein immer wieder auf.

Viel wahrscheinlicher scheint die Annahme von *Bérenger-Féraud* (23), daß der Abgang von Taenien nach Einnahme einer Anzahl von Kürbissamen zu Genußzwecken, zur Entdeckung ihrer Wirkung führte.

Die Verwendung der Kürbissamen als Volks-Heilmittel gegen Taenia war jedenfalls seit dem 18. und 19. Jahrhundert weit verbreitet. So berichtet *Bérenger-Féraud,* der Leiter des Sanitätsdienstes der französischen Marine (24) über eine solche Verwendung im 18. Jahrhundert in Mexiko, auf Mauritius, in La Plata und andern tropischen Ländern. *Cragin* (25) stellte 1851 dasselbe in Aegypten, *Debout* (26) 1862 in Kroatien, *Podesta* (27) im selben Jahre in Argentinien, *Demitsch* (28) im Gouvernement Mohilow und in andern Gegenden Russlands 1889, *Dragendorff* (29) 1898 in Italien, *Weiss* (30) in Ostafrika 1928, *Pfister* (31) 1935 in Chile fest. In einer Dissertation über abessinische Bandwurmmittel schreiben 1862 *Courbon* und *Fournier* (32):

> „Schließlich essen die Abessinier auch *gekochten* Kürbis, um sich von Bandwürmern zu befreien."

1938 berichtet *Freise* (33):

---

(22) laut Kreis, Ciba Zeitschrift **5,** 1749, 1937
(23) Bérenger-Féraud L. J. B., Leçons cliniques sur les Taenias de l'homme. Paris p. 438 1894
(24) ibid
(25) Cragin F. W., The Boston med & surg. J. **45,** 282, 1851
(26) Debout, Bull. gén. de thérapeutique méd. & chir. **63,** 507, 1862
(27) Podesta, reff., Bérenger-Féraud l. c. (23), p. 439
(28) Domitsch W., Russische Volksheilmittel aus dem Pflanzenreiche, in Kobert, R., Historische Studien aus dem Pharmazeutischen Institut der kaiserlichen Universität Dorpat, p. 202. Halle 1889
(29) Dragendorff l. c. 5
(30) Weiss K., Münchner med. Wochenschr. **75,** 520, 1928
(31) Pfister, Pharmazeutische Zeitung, **80,** 349, 1935
(32) Courbon et Fournier E., Annuaire de Thérap, p. 174, 1862
(33) Freise F. W., Pharm. Zentralhalle, **79,** 97, 1938

„ . . unter den deutschstämmigen Siedlern Brasiliens erfreuen sie sich seit Geschlechterfolgen unverminderter Beliebtheit, in erster Linie als ein fast zu jeder Zeit des Jahres leichtest erreichbares Anthelmintikum, daneben aber auch als ein ziemlich starkes Diuretikum. Von den deutschen Siedlungen aus hat sich die Verwendung der Samen in die Praxis der eingeborenen Heilkundigen verbreitet . ." (?)

1820 veröffentlichte *Mongeny* (34,) Arzt des Spitals der Kolonie Fermandina, auf der Insel Cuba einen Artikel über ein „neues" Wurmmittel:

"Mit einer Methode, die ich durch Zufall entdeckte, erhielt ich stets ausgezeichnete Erfolge gegen Bandwurm: am Morgen werden 90 gr einer Paste eingenommen, zubereitet mit frischen Kürbiskernen und 180 gr Honig, in drei Dosen mit je einer Stunde Pause.
Mit diesem Verfahren wurde der Bandwurm stets innert 6 bis 7 Stunden ausgetrieben. Viele Fälle hatten vorher allen bekannten Mitteln Stand gehalten. Dieses Mittel verdient den Vorzug von den andern wegen der Raschheit und Leichtigkeit, mit denen es wirkt. Der Bandwurm wird stets geknotet und auf sich selbst aufgewickelt (noué et entortillé sur lui-même) ausgetrieben, und nicht stückweise, wie es bei den andern Bandwurmmitteln oft geschieht. Diese Erscheinung, deren Erklärung ich nicht geben kann, fand stets statt und hat mich sehr erstaunt. Bei Patienten, die mit zwei Bandwürmern behaftet waren, wurden diese stets zugleich und ganz ausgestossen."

1830 schreiben *Mèrat* und *De Lens* (35) unter dem Stichwort „Cucurbita" in ihrem „Dictionnaire Universel de Matiére Medicale":

„Dr. Hoarau berichtet uns, dass in der Ile de France Samen einer Cucurbitacee mit essbarem Fleisch, von der er sagt, dass sie eine kleinere Variatät unseres Kürbis sei, gegen Bandwurm gebraucht wird: 60 gr dieser Samen werden enthülst und zerstossen. Der Patient nimmt diese mit etwas Wasser angerieben in einem Male. Zwei Stunden nachher gibt man ihm 60 gr Rizinusöl. Er versichert, dass dieses Mittel unfehlbar ist."

1840 weist *Winkler* (36) auf das Mittel hin.

„Cucurbita occidentalis (?), auf Cuba einheimisch, hat Früchte, die als ein vorzüglich wirksames Mittel gegen Bandwurm gerühmt werden. Man reibt sie zu einem Brei und geniesst sie des Morgens nüchtern, worauf man später ein Quantum Honig einnimmt."

Wohl der erste, der die Aufmerksamkeit der amerikanischen Aerzte auf

---

(34) Mongeny D., Journal Universel des Sciences Médicale Ve anné, 55e 125, 1820
(35) Mérat F. V. et De Lens A. J. Dictionnaire Universel de Matiére médicale, Vol. 2, p. 493 Paris 1830.
(36) Winkler E., Reallexikon der medizinischen und pharmazeutischen Naturgeschichte und Rohwarenkunde. Leipzig 1840

das Mittel lenkte, war 1851 Richard *Soule*, von Boston (37). Das Rezept seiner Bandwurmkur, die sich bei über einem Dutzend Patienten bewährt habe, von denen viele jahrelang unter dem Parasiten litten, lautet wie folgt:

> „Zerreibe 60 gr enthülster Kürbiskerne in einem Mörser, rühre mit $^1/_4$ L Wasser zu einem Brei an, passiere denselben durch ein Tuch. Trinke diese Mischung morgens nüchtern. Wenn innert $1^1/_2$ Stunden keine Wirkung erfolgt, nimm 30 gr Ricinusöl. Trinke dazu die ganze Zeit so viel frisches Wasser wie möglich . . .
>
> Sollte die erste Anwendung nicht wirken, wiederhole am folgenden Tag, und der Erfolg wird sicher eintreten. Der Wurm wird den Patienten auf einmal und als ganzes verlassen. Man soll sich dessen vergewissern, indem man das Vorhandensein seines Kopfes feststellt.„

Der Autor fügt noch bei, dass er das Rezept 1848 aus New York erhalten habe, dass es sich auch in der Hand von Dr. J. S. Jones von Boston bewährt habe, und dass die Kürbissamen aus Westindien die wirksamsten seien.

Einen Monat später erscheint in derselben Zeitschrift ein Beitrag von Dr. *Cragin* (38) der auch mit den in Boston einheimischen Kürbissamen Erfolg hatte.

1853 veröffentlichte *Martin* (39) die erste chemische Untersuchung der Droge. Durch Aetherextraktion stellte er ihr fettes Oel dar (30 % der Droge), weiter fand er: „Parenchym", Chlorophyll, Zucker, Emulsin, Gummiharz und eine in Wasser und Alkohol lösliche Säure, für die er den Namen „Citrullinsäure" vorschlug. Durch kaltes Pressen erhielt er ein grünliches, gelb-braunes Oel, das etwas dickflüssiger war als das Oel süsser Mandeln, von schwachem Geruch und eigentümlichem, wenn frisch bereitet nicht unangenehmem Geschmack. Es wird schnell ranzig und bekommt einen unangenehmen Geruch.

Weiter bemerkt dieser Autor, es sei besser, trotzdem sich die Droge im Drogenhandel meist in geschältem Zustande befinde, nur ganze, mit der Samenschale versehene Kerne zu kaufen, da die geschälten an der Luft leicht verderben und stark ranzig werden, was ihre Wirkung beeinträchtigt und dem Patienten schadet. Die Frage nach dem wirksamen Bestandteil lässt er offen:

> „Welches ist das aktive Prinzip der Kürbiskerne? Leider müssen wir nach zweijährigen Versuchen und mannigfachen Experimenten, antworten: die Frage muß noch gelöst werden. Werden andere Chemiker in ihren Untersuchungen glücklicher sein als wir? Wir wünschen es; inzwischen zeichnen wir hier die unsrigen auf, damit sie als Ausgangspunkt dienen können."

(37) The Boston Medical & Surgical J. **45**, 201, 1851
(38) Ibid. **45**, 274 1851
(39) Martin, Stanislas, Bulletin de Thérapeutique, **60**, 301, 1853

1853 prüften *Brunet* und *Lamothe* in Bordeaux (40) die Ergebnisse von Mongeny nach. Sie verwendeten eine Paste aus etwa 45 gr Kürbissamen und ebensoviel Zucker in 30 Fällen von Taenia mit gutem Erfolge.

1858 berichtete *Cazin* (41) über eine erfolgreiche Anwendung des Mittels bei einem 5-jährigen Kinde. Morgens 8 Uhr wurden 30 g mit ebensoviel Zucker zerstossene Kürbissamen gegeben. Abends 8 Uhr fand sich ein 40 cm langes Stück einer Taenie im Stuhl. Das gleiche Verfahren wurde am andern Tage wiederholt. 12 Stunden nach Einnahme des Mittels, wie am Vortage, wurde eine Taenie von etwa 5 m Länge ausgetrieben, begleitet von einer großen Zahl kleiner Fragmente. Die Anwesenheit des Kopfes wurde festgestellt.

1860 erschien eine eingehende Arbeit von *Tarneau*, einem französischen Militärarzt in Algerien, betitelt: „Ueber den Bandwurm in Algerien und sein endemisches Vorkommen in der Stadt Bône" (42). Er berichtet auch über die Bandwurmmittel und setzt sich in seinem Artikel besonders für Koso ein. Er fügt jedoch einen besondern Anhang über die Kürbiskerne bei:

> „Auf den Rat eines Kollegen hin, Dr. Rémy, benutzten wir auch Kürbiskerne, ein Mittel, das wir zu Unrecht in unserm Artikel bloss erwähnten und das nach unsrer Ansicht mit Recht verdient, die Aufmerksamkeit der Praktiker auf sich zu lenken, und das viel mehr gebraucht werden sollte, als es bisher der Fall war. Dr. Rémy hatte damit im Militärspital von Constantine ausgezeichnete Erfahrungen gemacht . . . Wir haben an uns selbst Versuche gemacht mit ebensoviel Erfolg wie mit Koso, das wie wir oben sagten, bisher unsere ganzen Sympathien besass."

Der Autor rühmt sodann seinen geringen Preis, den angenehmen Geschmack, die Unmöglichkeit von Verfälschungen, die leichte Beschaffbarkeit, die sanfte Wirkung.- Der Autor lässt seine Patienten am Vortage fasten und lässt 40 gr Ricinusöl einnehmen. Am andern Morgen lässt er ihn 200 Kürbiskerne, ca. 40 gr enthülst, in einem Mörser zerstossen, mit Zucker und einer Tasse Milch verrührt einnehmen. Dieser Brei ist nach seiner eigenen Erfahrung „sehr fein und exquisit". Zwei Stunden darauf gibt er wieder 40 gr Ricinusöl und wartet das Resultat ab.

> „All dies geht ohne Beschwerden und Kolik vor sich."

Sodann veröffentlichte *Girard*, Professor der innern Klinik in Marseille eine Arbeit über neun seiner erfolgreich mit Kürbiskernen behandelten Fälle (43):

1) Dem Patienten wurden 100 gr in Wasser zerstossene Kürbiskerne ge-

---

(40) Brunet & Lamothe, Annuaire de Thérapeutique, p. 301, 1853, ref. Wood, Remington & Sadtler, U. S. Dispensatory, Ed. 15, Philadelphia 1883
(41) Cazin, La Lançette Française, Gazette des Hôpitaux civils et militaires, **31**, 539, 1858
(42) Tarneau, Gazette médicale de l'Algérie, **5**, 47, Alger & Paris 1860
(43) Girard, Bulletin général de Thérapeutique, **63**, 402, 1862

geben. Am Abend gab er ohne Kolik oder Nausea eine Taneia solium von 7 m Länge von sich.

2) In einem ähnlichen Falle wurden 10 Stunden nach der Einnahme ohne Schmerzen eine Taneia solium von 5 m Länge ausgetrieben. Der Parasit lebte noch. Seither hat der Patient keine Wurmfragmente mehr von sich gegeben.

3) Dem Patienten waren schon Farnwurzelextrakt und Granatrinde ohne vollständigen Erfolg gegeben worden. Koso war ihm so widerwärtig gewesen, dass er es nicht schlucken konnte. Der Bandwurm war 6 m lang und kam noch lebend („tout grouillant") heraus.

4) In diesem Falle hatte das Mittel Erfolg, es gingen aber weiter Fragmente ab. Koso, welches zuerst versagt hatte, trieb einen mehrere m langen Wurm ab. Waren wohl in diesem Falle mehrere Parasiten vorhanden?

5) - 9) In vier weitern Fällen war der Erfolg befriedigend, jedesmal wurde der Wurm ganz abgetrieben.

Der Autor schliesst seinen Artikel mit dem Satz:

„Für dieses Mittel sprechen also bereits eine beträchtliche Zahl Erfahrungstatsachen; es wird selten gebraucht; es verursacht weder Schmerzen noch Widerwillen; es verdient also empfohlen zu werden."

1861 untersuchte *Lasserre* (44) die Frage, ob die anthelmintische Wirkung der Kürbissamen eine spezifische sei, oder ob sie auf deren eiweiss- und ölartigen Bestandteilen („principes albumineux-huileux") beruhe.

„Ein Bandwurmträger nahm eine Paste aus *süssen Mandeln* ein (120 gr.), vorher und nachher als Abführmittel Magnesiumsulfat. Diese Medikation verursachte 6 Stühle, der Bandwurm scheint aber nicht beeinflußt worden zu sein.

4 Tage später nahm der Patient wieder 60 gr Sedlitzwasser und nach 2 Stunden eine Mischung von 60 gr Kürbissamen und 60 gr Zucker, welche der Patient verrührt in einem Aufguß von bittern Kräutern glaubte nehmen zu müssen, und 18 Stunden nach dem Bandwurmmittel wieder Magnesiumsulfat. 2 Stunden später wurde der Bandwurm, ein Taenia solium, ganz aufgerollt ausgetrieben."

Dieses Experiment spricht für eine spezifische Wirkung der Kürbiskerne Diese wurde allerdings später von zahlreichen Autoren wieder verneint.

1862 machte *Podesta* (45), der während mehreren Jahren in Argentinien mit dem Mitiel experimentierte, auf dasselbe aufmerksam.

---

(44) Lasserre, Journal de Médicine de Bordeaux, 2e série, 6e année, 313-314, 1861
(45) Podesta, ref. nach Bérenger-Féraud l. c. 23 p. 439

Er gebrauchte das Mittel auf folgende Weise:

„Während 24 Stunden wurde der Patient einer strengen Diät unterworfen. Darauf wurden 150 *geröstete*, von ihrem Episperm (wohl der Schale) befreite und zu einer aromatisierten Paste verarbeitete Kürbiskerne in 1-2-3 Mal mit 2 Stunden Zwischenzeit und am andern Morgen ein drastisches Purgans (Rizinus- oder Crotonöl) gegeben. Manchmal war es nötig, nach 3 Monaten die Kur zu wiederholen, im allgemeinen hatte aber ein zweiter Versuch endgültigen Erfolg."

Im selben Jahre berichtet *Bouchardat* (46), daß ausser *Lasserre* auch *Bigaud* die Erfolge von *Tarneau* nachgeprüft und bestätigt habe. Er fügt bei, daß das Mittel ebenso einfach wie billig sei und keine Kolik oder Unwohlsein hervorrufe. Sein Rezept (47) lautet wie folgt:

„40 gr Kürbiskerne werden geschält, zerstoßen und mit 30 gr Rizinusöl und 30 gr. Honig vermischt. Das Mittel ist auf einmal in einer Tasse Milch zu nehmen. 2 Stunden darauf gebe man 30 gr Rizinusöl."

Gleichzeitig schreibt *Debout* (48) (49) (50) mehrere Artikel über die Droge. Der Verfasser, der sonst gegen Taenia in seiner Praxis Farnwurzelextrakt zu verwenden pflegte, gebrauchte versuchsweise in 2 Fällen mit Erfolg Kürbissamen.

Er wandte sie jedoch auch gegen *Ascaris lumbriscoides* an und hatte damit stets Erfolg. Während eines Sommeraufenthaltes auf dem Lande behandelte er damit die Kinder benachbarter Dörfer. Er verwendete kein anderes Mittel mehr.

„In Paris veranlaßte ich weitere Versuche. Der Apotheker des Kinderspitales, Herr *Réveil*, hatte in dieser Anstalt mehrmals Gelegenheit, sie bei Kindern zu verwenden, und zwar stets mit den besten Resultaten. Dr. *Mézière*, Arzt am „Premier dispensaire de la Société philantropique" gebrauchte sie mit gleichem Vorteil."

Er berichtet weiter über die Krankheitsgeschichte eines 38-jährigen Fräuleins, welches in Behandlung des obigen Arztes war. Die Patientin gab nach Einnahme von 120 gr dragierten Kürbiskernen im Verlauf von 3 Tagen, zu zweien Malen 25 m lange Würmer von sich.

Des Weiteren berichtet er über den Fall eines mit Bandwurm befallenen Negers, dessen eine Gesichtshälfte gelähmt war, und der halb blind wurde. Nach Einnahme von 60 gr enthülsten Kürbiskernen, 8 Stunden darauf gefolgt

---

(46) Bouchardat A., Annuaire de Thérapeutique, Paris 1862
(47) id., Nouveau Formulaire Magistral, p. 451, Paris 1862
(48) Debout, Bulletin général de Térapeutique médicale et chirurgicale, **63,** 481, 1862
(49) ibid. **63,** 505, 1862
(50) ibid. **63,** 519, 1862

von einer Dosis Rizinus- und Terpentinöl, gab er eine 6,3 m lange Taenia solium von sich. 2 bis 3 Tage später begann die Wiederherstellung der Sehfähigkeit; nach $2^1/_2$ Jahren waren alle Symptome verschwunden.

Gegen Bandwurm empfiehlt *Debout* eine Kombination von Farnwurzelextrakt und Kürbiskernen:

„Seminis Cucurbitae decorticati	40 gr
Sacchari	30 gr
Aquae	150 gr
Extracti Filicis	4—8 gr

DMS. Umzuschütteln! Morgens nüchtern in 4 Malen zu nehmen mit $^1/_4$ Stunde Zwischenraum. Als Abführmittel (nur wenn Patient verstopft): 2 Stunden nachher 15-20 gr Ol. Ricini."

1862 berichteten *Dorner* & *Wolkowitch* die Entdeckung eines Alkaloids in den Kürbissamen. (Zitiert nach *Wood* (51); der Originalartikel war nicht zugänglich).

1864 empfahl *King* (52) die Verwendung des Kürbiskernöls statt der Samen.

„45 ccm Kürbiskernöl, nüchtern genommen in 3 Dosen mit je 2 Stunden Zwischenraum, die letzte Dosis mit einer Dosis Rizinusöl vermischt wirkte bandwurmtreibend."

Es wird nicht erwähnt, ob das gepreßte oder das extrahierte Oel verwendet wurde.

1865 berichtet *Ingallas* über eine gelungene Bandwurmkur mittelst einer Emulsion von 30 gr geschälter Kürbiskerne, gefolgt von einem Abführmittel (53).

Im selben Jahre machte *Tomson* (54) eine chemische Untersuchung der Samen. Er fand darin weder Alkaloide noch Glycoside.

Des Weitern bereitete *Groß* (55) eine kleine Menge Kürbiskernöl durch Extrahieren mit Schwefelkohlenstoff. Er erhielt 33% eines dickflüssigen roten Oeles von kratzendem Geschmack und, außer wenn auf der Hand verrieben, schwachen Geruch. Das spez. Gew. war 0,928.

1866 referiert die Redaktion des „American Druggist Circular" über vier Fälle von gelungenen Bandwurmkuren mittels Kürbissamen (56).

Zwei davon stammen von *Bouvier* in Belgien 30 gr. der enthülsten Droge hatten rasche Wirkung, ohne Nausea oder Kolik.

---

(51) Wood, Remington & Sadtler, U. S. Dispensatory Ed. 15, Philadelphia 1883
(52) King J., The American Dispensatory, Cincinnati 1864
(53) Ingallas E., Proc. Am. Pharm. Ass., **13**, 110, 1865
(54) Tomson, Dissertation Moskau, ref. nach Dragendorff (5)
(55) Groß, Am J. of Pharmacy, **37**, 253, 1865
(56) American Druggist Circular, **10**, 79, 1866

Die zwei andern, zitiert nach *Desnos* in Frankreich, waren analoge Fälle. Auch hier wurden enthülste Samen verwendet.

1868 schreibt *G. B. Wood* (57):

„Ein Fall aus meiner eigenen Erfahrung war mit den wirksamsten Bandwurmmitteln behandelt worden, außer mit Koso, mit nur teilweisem Erfolg. Kürbissamen wirkten sofort. Es scheint kaum mehr möglich, ihre außerordentliche Wirksamkeit anzuzweifeln; ich betone: außerordentlich, in Erwägung ihrer vollkommenen Bekömmlichkeit und Harmlosigkeit in ihrer Wirkung auf den menschlichen Organismus, soweit bekannt ist."

1869 bereitete der amerikanische Apotheker *Ch. Hand* auf Verlangen eines Arztes einen Fluidextrakt aus Kürbissamen, und veröffentlichte das Verfahren, mit welchem er in jeder Hinsicht befriedigende Resulte erhalten hatte (58) 16 Troy-Unzen (ca. 500 gr.) Kürbissamen wurden mit der gleichen Menge Sand verrieben und mit Spiritus vom Spezifischen Gewicht 0,835 (= 85 Gewichts%) perkolliert. Ein Vorlauf von 12 fluiddounce (= ca. 360 ccm.) wurde getrennt aufgefangen, der Nachlauf auf 4 fluidounce (ca. 120 ccm.) eingedampft, mit dem Vorlauf gemischt und filtriert. In der Hand des Arztes bewährte sich dieses Fluidextrakt als wertvolles Mittel gegen Taenia solium. Dreimal täglich wurde ein Esslöffel voll gegeben. Nach kurzer Zeit wurde der Wurm zum grossen Teil zerstört und nach längerem Gebrauch vollständig ausgetrieben. Der Autor bemerkt, daß die gewohnte Verschreibungsform als Emulsion die Ausbreitung des Mittels gehemmt habe. Er stellte fest, daß das fette Oel der Samen in Alkohol unlöslich ist und glaubte, entgegen der allgemeinen Annahme, daß dasselbe unwirksam sei. Allerdings könne das fette Oel den unbekannten wirksamen Bestandteil in Lösung halten. Ch. Hand stellte durch Destillation die Abwesenheit von ätherischem Oel fest. Er fand Spuren einer Säure, glaubte aber nicht, daß dieselbe der wirksame Bestandteil sei.

1870 führten laut *Korilow* (59) *Dorner* und *Wolkowitsch* (vgl. auch p. 23) eine chemische Untersuchung der Kürbissamen durch.

„Sie extrahierten pulverisierten Kürbissamen sukzessive mit Aether, 95% Alkohol, kaltem, heissem und endlich mit Salzsäure angesäuertem Wasser. Der Aether hatte nur das fette Oel nebst wenig Harz aufgenommen, der Alkohol: Harz, das kalte Wasser: Eiweiss, das heisse Wasser: Stärkemehl. Der saure Auszug wurde filtriert, etwas eingedampft, mit seinem dreifachen Volumen Alkohol vermischt, durch Tierkohle entfärbt und hierauf zuerst auf dem Wasserbade, dann über Schwefelsäure der Verdunstung überlassen. Es hinterblieb eine in Blättchen kristallisierende, fast farblose,

(57) Wood G. B., A Treatise on Therapeutics and Pharmacology or Materia Media. Philadelphia 1868
(58) Hand C., American J. of Pharmacy, **41**, 195, 1869
(59) Kopylow N., Pharm. Zeitschr. f. Russland, **15**, 513, 1876

stickstoffreie Masse, die in Alkohol, Aether, Chloroform und Benzol nicht, dagegen in mit Salzsäure angesäuertem Wasser leicht löslich war und alkoholische Kupferlösung beim Kochen reduzierte. Diesen kristallinischen Körper, von bitter-süsslichem Geschmack hielten D. & W. für ein Glycosid und nannten ihn Cucurbitin. In 100 Teilen der Samen fanden sie 44,50 Teile fettes Oel, 32,75 Teile Stärkemehl, 4,75 Teile Glycosid, Spuren aetherischen Oeles, Harz, Zucker und Farbstoff.

Gestützt auf 18 von ihnen angestellte therapeutische Versuche sind sie der Ansicht, dass den Kürbissamen wegen ihrer Wirkung gegen Taenia, Botriocephalus etc. und Unschädlichkeit für den Organismus eine hervorragende, wenn nicht die erste Stelle unter den Bandwurmmitteln gebühre. Unter anderem teilen sie folgenden interessanten Fall mit: eine Kranke, die im Verlauf von 3 Jahren alle irgend bekannten Bandwurmmittel erfolglos gebraucht hatte, wurde durch die Kürbissamen von den Parasiten, und zwar Taneia und Botriocephalus latus, vollständig befreit."

1872 schrieb *Cobbold* (60):
„Die Mittel gegen Bandwurm sind: Farnwurzel, Koso, Kamala, Terpentinöl, Kürbissamen und Granatwurzelrinde. Die richtige Anwendung eines jeden von diesen wird das gewünschte Ergebnis zeigen."

1875 stellt *Hamelin* (61) fest, dass Kürbissamen Erfolg hatten in Fällen, wo Granatrinde und Koso versagt hatten, und dass sie allen andern Bandwurmmitteln gegenüber den dreifachen Vorteil eines mässigen Preises, der jede Verfälschung ausschliesst, der leichten Ernte, da Kürbisse vom Oktober bis in den März aufbewahrt werden können, und eines angenehmen Geschmackes, besonders im Vergleich mit Koso und Granatrinde, besitzen.

„Es mag beigefügt werden, dass das Mittel vollständig harmlos ist, trotz des Einwandes einiger Aerzte, dass Kranke sich über Schwere im Kopf und im Magen beklagt hätten, und sogar über Kolik; es handelt sich hier entweder um ausserordentliche Fälle, oder um solche, bei denen notwendige Massnahmen vernachlässigt worden waren. Die Mehrzahl der Aerzte, die dieses Mittel verwendeten, beobachteten keine solche unangenehme Wirkungen. Wir sahen stets, wie sie sehr gut vertragen wurden, oft wurden sie von den Patienten sogar mit Vergnügen eingenommen . . ."

1875 berichtete *Heckel* (62) in einer Mitteilung an die Académie des Sciences über seine Versuche, die zum Zweck hatten, den Sitz des wirksamen Stoffes in Samen herauszufinden.

Der Autor nahm 200 gr Kürbiskerne, entfernte das Perisperm und gab

(60) Cobbold T. S., Worms. London 1872
(61) Hamelin E., l. c. 15
(62) Heckel E., Comptes rendus des séances de l'Academie des Sciences, 16 acût, Paris 1875

die Masse (183 gr), mit Zucker vermischt, an 4 Bandwurmpatienten, vorher und nachher ein Abführmittel, ohne Erfolg. Zwei andern Patienten gab er dieses Perisperm (17 gr), worauf vollständige Austreibung der Parasiten erfolgte. Der Versuch wurde mit dem gleichen Erfolge wiederholt.

„Dieses Perisperm besteht aus zwei fest verbundenen Häutchen, die man durch Mazeration in Wasser trennen kann. Die erste, die kein gewebeartiges Gefüge hat („anhiste"), enthält eine ziemlich beträchtliche Menge Harz, von dem wir glauben, daß es der wirksame Stoff sei, dessen Aktion das Rizinusöl durch vollständiges Auflösen ermöglicht. Dieses vorher gegebene fette Oel wirkte also zugleich als Lösungs- wie auch als Abführmittel.

Das Harz, das in kleiner Menge in der innern Samenhaut (endoplèvre) sich befindet (1 g auf 17 g Häutchen) verdient also sorgfältig studiert zu werden.

Die zweite, organisierte Membran enthält mehr Chlorophyll als Harz."

Ein Jahr später untersuchte *Vigier* (63) dasselbe Problem. Nach diesem Autor verlieren die Samen nach Entfernen des Perisperms nichts von ihrer Wirksamkeit. Er machte diese Untersuchungen mit Cucurbita maxima, welche die in Paris meistgebrauchte Gattung ist. Aus 60 g vom Perisperm befreiten, 20 g Zucker, 10 g Orangenblütenwasser und 160 g destilliertem Wasser wurde eine Emulsion bereitet. Darauf folgte ein Abführmittel.

Es ist möglich, daß dieser Autor unter dem Ausdruck „Perisperm" die Samenschale verstand, „die aufgeweicht lederartige Samenschale" nach P. H. V. (2), während bei *Heckel* klar hervorgeht, daß er mit seinen zwei Membranen die vierte und die fünfte Schicht der Testa (vgl. 64) meinte.

In diesem Falle würden die Ergebnisse beider Autoren gut mit neuern Resultaten von *Weiss* 1928, von *Freise* 1938 und mit eigenen übereinstimmen.

Bis in die neueste Zeit hinein wurden jedoch *Heckels* Arbeiten mißverstanden, indem empfohlen wurde, die Kürbissamen *samt den Schalen* zu geben, so bei *Brumpt* 1922 und in *Merck's* Manual 1934. — Eine andere Frage ist natürlich, ob sich die Samen samt der Schale besser konservieren (vgl. *Martin* 1853)

1876 veröffentlichte *Kopylow* (65) eine Untersuchung der Kürbissamen. Er beabsichtigte hauptsächlich, das von *Dorner* und *Wolkowitsch* (59) vermutete Glycosid Cucurbitin womöglich rein darzustellen und zu untersuchen.

„5 Pfd. gepulverter Kürbissamen wurden ausgepreßt und 1 Pfd. eines schwach gelblich gefärbten Oeles erhalten. Der Preßrückstand wurde mit Aether vollständig extrahiert, vom aetherischen dunkelbraun gefärbten Auszug.

---

(63) Vigier E., L'Union pharmaceutique, juin 1876. ref. nach: Am. J. of Pharmacy, 48, 509, 1876
(64) Flück H., Schlumpf E., Siegfried K., Pharmakognostischer Atlas. Basel 1935
(65) Kopylow N., Pharmaceutische Zeitschr. f. Rußland 15, 513, 1876

der Aether abdestilliert und der Rückstand mit heißem Wasser gewaschen. Die Ausbeute an dunkelgefärbtem Oel betrug $^3/_4$ Pfd. Das Waschwasser reagierte schwach sauer und lieferte, nach Zusatz von etwas Phosphorsäure der Destillation unterworfen, ein etwas aromatisch riechendes Destillat von schwach saurer Reaktion, welches seiner geringen Menge wegen nicht untersucht werden konnte. Das durch Aether isolierte Oel enthielt etwas Harz, welches durch kalten, 70%igen Alkohol demselben entzogen wurde, außerdem auch freie Fettsäuren . . . .

Das entfettete Samenpulver wurde nun mit starkem Alkohol mehrere Male heiß extrahiert, vom filtrierten Auszug der Alkohol vollständig verjagt und der Rückstand mit Wasser gewaschen. Das Waschwasser enthielt reichlich Zucker, das Harz ließ sich in alkoholischer Lösung durch Tierkohle nicht entfärben, sondern behielt die braune Farbe und bildete eine klebrige, extraktartige Masse.

Kaltes Wasser lieferte aus den mit Aether und Alkohol behandelten Samen einen Auszug, der auf Zusatz von Essigsäure und Essigsäure-Ferrozyankalium einen weißen Niederschlag gab — Eiweiß; siedendes Wasser einen Auszug, der nach dem Erkalten auf Zusatz von Jodlösung sich blau färbte — Stärke.

Etwa 3 Pfd. der bereits durch Aether und Alkohol erschöpften Samen wurde hierauf mit salzsäurehaltigem Wasser in der Wärme digeriert, der Auszug filtriert, auf $^1/_4$ des Volumens eingedampft und ein Teil davon nach den Angaben von *Dorner* und *Wolkowitsch* zur Gewinnung des fraglichen Glycosides verarbeitet. Es hinterblieb schließlich eine bräunliche, hygroskopische Masse, in welcher deutlich kubische Kristalle sichtbar waren. Fehling'sche Lösung wurde von ihr nicht reduziert; sie war stickstoffrei und hinterließ nach dem Verbrennen einen geringen weissen Rückstand, der sich als Kochsalz auswies. Ein glycosidartiger Körper konnte nicht aufgefunden werden, und sind daher die Angaben von D. und W. als irrtümlich zu betrachten. Ein anderer Teil des salzsauren konzentrierten Auszuges wurde mit Ammoniak übersättigt und mit Aether, Chloroform, Benzin und Amylalkohol ausgeschüttelt; nach dem Verdunsten dieser Lösungsmittel hinterblieb ein unbedeutender, farbloser, klebriger, harzartiger Rückstand, der keine Alkaloidreaktionen gab und keinen Stickstoff enthielt.

Die Destillation der gepulverten Samen mit Wasser, dem Phosphorsäure zugesetzt und mit Wasser, das durch Aetzkali alkalisch gemacht war, lieferte in beiden Fällen ein neutrales, etwas trübes Destillat von schwachem, unangenehmem Geruch."

Der Autor untersuchte weiter das ausgepreßte und das extrahierte fette Oel. Er stellte fest, daß es aus den Glyceriden von Palmitin-Myristin- und Oelsäure bestand; das extrahierte Oel enthielt auch freie Fettsäuren. Er schließt:

„Ein Alkaloid ist in den Kürbissamen nicht enthalten. Die von *Dorner* und *Wolkowitsch* vermutete Anwesenheit eines Glycosides hat sich nicht bestätigt."

1876 schrieb *King* (66):

„Westindische Kürbissamen sind wirksamer als unsere (nordamerikanischen)."

1881 bestätigte *Slop* diese Ergebnisse (67). Er untersuchte verschiedene Proben italienischer und spanischer Samen von Cucurbita maxima D. Durch Pressen erhielt er 20 bis 25% fettes, strohgelbliches, mild und süß schmeckendes Oel. Ferner fand er eine oromatische Substanz, Emulsion, Zucker, Gummi, Cellulose, Chlorophyll und eine in Weingeist und Wasser lösliche Säure, jedoch weder ein Alkaloid noch ein Glycosid.

Er bemerkt, daß das Oel in gut verschlossenen, völlig gefüllten Flaschen an einem kühlen und dunkeln Orte aufbewahrt werden soll, da es sonst leicht ranzig wird.

In Dosen von 15-20 g wirke das *Oel* spezifisch bandwurmtreibend und bewirke niemals Uebelkeit nach dem Einnehmen.

Der Autor empfiehlt jedoch gegen Taenia bei Kindern folgende Latwerge

„Elektuarium taenifugum infantum (v. Slop) Rp.
Seminis Cucurbitae decorticatti 31 g
Aquae destillatae 3 g
In massam pultiformem tenenimam contundendo redacta misce cum
Mellis depurati 30 g
D. S. des Morgens auf zwei Mal zu nehmen (und einige Stunden nach der letzten Dosis 15 g Ricinusöl).

Ohne Vorbereitungskur erhält das Kind eine Schale Milch zum Frühstück und eine Stunde später die Latwerge und trinkt wieder Milch nach. 4 Stunden darauf wird dem Kinde 10—15 g Ricinusöl mit Fleischbrühe eingegeben.

Diese Kur hat jedesmal das gewünschte Resultat ergeben und das Mittel wurde ohne alle Beschwerde vertragen.

Nur die italienischen, spanischen und südfranzösischen Kürbissamen dürfen angewandt werden, da nur Kerne, welche in einem Klima mit großer, langandauernder Hitze gereift sind, in frischem Zustande volle Wirkung entfalten, während die Kerne der in Nordfrankreich und Deutschland gereiften Früchte sich als weniger wirksam erwiesen."

1882 veröffentlichte *Wolff* (68) eine chemische Untersuchung der Droge. Nach seinen Erfahrungen hat das *gepreßte* Oel keine anthelmintische Wirkung, ebensowenig das mit Petroläther extrahierte Oel, wohl aber das mit Aether und

(66) King J., The American Dispensatory, Cincinnati 1876
(67) Slop C., Edler v. Cadenberg, Jahresbericht der Pharmacie, **41** u. **42**, 202, 1881
(68) Wolff L., Proceedings of the Pennsylvania Pharmaceutical Association, 5, 145, 1882

das mit *Chloroform* extrahierte Oel. Ein Alkaloid oder Glucosid befindet sich nicht in der Droge.

„Die wirksame Substanz ist ein *Harz*. Frisch getrocknete und zerkleinerte Samen wurden mit Petroleum-Benzin extrahiert, das, wie vorher bewiesen wurde, den wirksamen Bestandteil nicht auszieht. Der Rückstand wurde wiederholt mit Aether, Chloroform und Alkohol behandelt. Nach Abdampfen der Lösungsmittel wurde ein weiches, grünlich-braunes Harz von bitterem, kratzendem Geschmack erhalten, der demjenigen von Farnwurzelextrakt ähnlich ist. Das mit Aether oder Chloroform extrahierte Oel gab nach Ausschütteln mit Alkohol eine ähnliche Substanz ab.

In der Dosis von 3 Gramm hatte das Harz sicher wurmtreibende Eigenschaft, so kam ich dazu, es als den wirksamen Bestandteil anzusehen. Es würde daher scheinen, als ob Alkohol das geeignete Lösungsmittel für Zubereitungen dieser Droge wäre; da aber das Harz, wie auch der Fluidextrakt nach meinen Beobachtungen nicht abführend wirkt und zudem die Konzentration des Alkohols bei den benötigten Dosen den Gebrauch des letzteren bei Kindern kontraindizieren würde, untersuchte ich die Samenemulsion, um festzustellen, ob und in welchen Mengen diese das Harz enthält.

Ich dampfte zu diesem Zwecke eine Samenemulsion zur Trockne ein und behandelte den Rückstand mit Alkohol. Nach Filtration und Abdampfen des Lösungsmittels erhielt ich die entsprechende Menge Harz, welche offenbar in emulgiertem Zustande vorgelegen hatte."

Von diesem aus Kürbiskernen extrahierten Harze gab der Autor 0,75 g in 6 Pillen Bandwurmträgern und hatte damit Erfolg. Diese Menge entspricht 250 g enthülster Samen oder 17 g der grünen Samenmembran. In weiteren Experimenten gab er je 180 g des Perisperms, des Teguments und der Testa ohne Erfolg, während 30 g der den Embryo umgebenden Membran den Bandwurm austrieb.

1885 schreibt ***Hartwich*** (69):

„Seit einigen Jahren wird der Versuch gemacht, auch bei uns die Kerne verschiedener Kürbisarten als Mittel gegen den Bandwurm einzuführen, wie es scheint, bisher mit wenig Erfolg. Der Grund liegt wohl nicht darin, daß das Mittel überhaupt nicht zuverläßig ist, als vielmehr darin, daß, wie andere Bandwurmmittel, auch diese Kerne möglichst frisch verbraucht oder wenigstens in eine Form gebracht werden müssen, die sie vor weiterem Verderben schützt, zweitens darin, daß es notwendig ist, nur vollständig reife Samen anzuwenden, und solche produzieren die bei uns gezogenen Früchte durchaus nicht immer, und endlich darin, daß

(69) Hartwich C., Archiv der Pharmacie, **223,** 252, 1885

noch nicht bestimmt zu sein scheint, welcher Teil der Samen das wirksamste Prinzip enthält. In dem letzten Punkte differieren die Ansichten ganz außerordentlich."

Der Verfasser beschreibt weiter eine histologische Eigentümlichkeit von Kürbiskernen, die er aus Italien erhielt.

1885 berichtet *Laboulbène* (70) über eine Beobachtung von *Roger* und *Archambault*, welche behaupten, dass es notwendig sei, der Kürbissamenemulsion Rizinusöl beizufügen, sonst würden die Würmer nur teilweise erscheinen. Weiter teilt er mit, dass Aerzte aus der Gegend von Anjou und andern Orten, wo das grünliche Oel zu Gewürz- und Speisezwecken verwendet wird, ihm berichtet hätten, dass in jenen Gegenden Bandwurminfektionen nicht oder sehr selten vorkämen.

1887. *H. Warnecke* (71) bestimmte den Aschengehalt der Droge und fand 2,88 %

Im selben Jahre machte *Marburg* (72) eine chemische Untersuchung der Samen. Er fand 3,7 % Asche im lufttrockenen Material. In derselben fand er Kalium, Natrium, Calcium Magnesium Silicium als Karbonate, Phosphate, Cloride. Die Samen waren frei von Stärke. Mit Benzol extrahierte er 35 % eines rötlichen fetten Oeles. Der alkoholische Extrakt betrug 3,05 %.

1889 referiert *Demitsch* (73) über mehrere glückliche Bandwurmkuren:

„In Kleinrussland wird die Samenmilch von Cucurbita Pepo ebenfalls bei Bandwurm nüchtern getrunken. *Gomizky* erwähnt z. B. den Prosektor des Veterinärinstitutes in Charkow, *Ladin*, der an sich selbst mit Erfolg das Mittel angewandt hat, während andere Anthelmintica ihm nichts halfen.

Dr. *Schuschljabin* empfiehlt auf Grund der Erfahrung von Prof. *Laschkewitsch* in Charkow sowohl gegen Band- und Rundwürmer. Der letztere verordnet eine Emulsion aus 180 g Kürbissamen, die erste Hälfte auf einmal, die zweite stündlich einen Esslöffel voll zu nehmen und darauf Oleum Rivini. Die Kur muss eventuell wiederholt werden."

1890 versuchte *Minner* (74) erfolglos zwei Handelsproben von Kürbiskernöl gegen Taenia als Emulsionen von 15 gr Oel, und einer nachfolgenden Dosis von Rizinusöl. Die gleiche Menge seines „Oleoresin" trieb rasch grosse Stücke von Taenia aus. Dieses „Oleoresin" gewann er durch Extrahieren der zu Pulver zerkleinerten Samen mit Aether und Abdampfen des letzteren bei

(70) Laboulbéne A., Dictionnaires encyclopédique des sciences médicales, 3e serie, tome 15e, Article „Taenia", Paris, 1885.
(71) Warnecke H., Am. J. of Pharmacy, **59,** 27, 1887.
(72) Marburg J. G., ibid., **59,** 68, 1887.
(73) Demitsch, Wassily: „Russische Volksheilmittel aus dem Pflanzenreiche" in: Kobert R., Historische Studien aus dem Pharmazeutischen Institute der kaiserlichen Universität Dorpat, p. 202, Halle 1889.
(74) Minner L. A., Am. J. of Pharmacy, **62,** 274, 1890.

gelinder Wärme. Er erhielt eine dicke Flüssigkeit von roter Farbe, eigenartigem unangenehmem Geruch u. ranzigem Geschmack. Das „Oleoresin" war löslich in Chloroform, Aether, Benzin u. Benzol u. fast unlöslich in Alkohol. Es wurde bei 0° C. nicht fest. Der Autor ist der Meinung, dass die Einführung eines zuverlässigen Präparates wünschbar wäre, und dass das „Oleoresin" eine sowohl bekömmliche und elegante als auch wirksame Zubereitung sei. Diese könne leicht und rasch zubereitet werden und sei wahrscheinlich die konzentrierteste flüssige Form, in welcher die Kürbissamen zubereitet werden könnten. Die Dosis sei 15-45 ccm, in Form einer mit aromatischen Mitteln geschmacklich verbesserten Emulsion.

Es mag bezweifelt werden, ob ein Stoff, den der Autor selber „von eigenartigem, unangenehmem Geruch und unangenehmem ranzigem Geschmack" nennt, als „bekömmliche und elegante Form" empfohlen werden kann.

1891 berichtete ***Miller*** (75) über eine chemische Untersuchung der Kürbissamen.

Mit Petroläther extrahierte er 33,6% eines dunkeln, rötlichen Oeles von wenig Geruch uud leicht ranzig-bitterem Geschmack. Aus den Schalen extrahierte er eine alkohol- und eine wasserlösliche Fraktion, beides rötlich-braune Massen. Es war kein Anzeichen für die Gegenwart eines Alkaloides oder Glycosides vorhanden.

1894 erschien das gründliche Werk „Leçons cliniques sur les Taenias de l'Homme" von ***Bérenger-Féraud***, früherem Leiter des Sanitätsdienstes der französischen Marine. (76)

Er teilt darin die Bandwurmmittel in sieben Kategorien ein. In der ersten Kategorie „Bandwurmmittel erster Ordnung, in Bezug auf die Wirksamkeit" finden wir neben der Granatrinde, dem Farnwurzelextrakt, Koso, Kamala auch die Kürbissamen. In seinem Kapitel über diese Droge schreibt er:

> „Eine der Schwierigkeiten ist, daß wir heute keine genügend sichere Auskunft über das Wesen des wirksamen Stoffes haben. Wie ich erwähnen werde, habe ich selbst den Beweis, daß Kerne, die in jeder Beziehung von guter Qualität zu sein scheinen, keine bandwurmtreibende Wirkung besitzen. Diese Experimente machte ich im Marinespital in Toulon, mit der Hilfe von Herrn Lalande, Apotheker der Marine.
>
> Kerne von roten Gurken (Cucurbita Pepo oder Giraumon) wurden enthülst (décortiquées); ihre innere Samenhaut (endoplèvre) wurde 6 Bandwurmpatienten gegeben. Die Versuche waren erfolglos, obwohl ich die Menge „Péporésine", die 200 g Kürbissamen entspricht, gab, gelang es kein einziges Mal auch nur einen beträchtlichen Teil von Proglottiden auszutreiben."

(75) Miller W. E., Am. J. of Pharmacy, **63,** 585, 1891
(76) Bérenger-Féraud l. c. 23

Ebensowenig wie mit dem aus der innern Samenhaut stammenden Harz hatte der Autor mit den von der Membran befreiten Kernen (amandes dépouillées), mit der Membran selbst oder mit der Ganzdroge irgendwelchen Erfolg, auch nicht mit den Kernen des gelben Kürbisses, immer in einer Menge, die 200 g Gesamtdroge entsprach.

„In den klinischen Akten der Marinespitäler fand ich 349 Aufzeichnungen über Kuren mit Kürbiskernen. Das Ergebnis war folgendes:

Austreiben des Kopfes, d. h. Erfolg	20
Austreiben bloß von Stücken, d. h. Mißerfolg	329
Total	349

also 4% Erfolge.

Die Dosis variierte in den Marinespitälern stets zwischen 60 und 90 g nie mehr.

Wir sind also sehr weit von dem entfernt, was im Allgemeinen von dem Mittel gesagt wird, und der Leser wird sich gewiß fragen, ob ich nicht zu pessimistisch sei. Ich wiederhole, daß das Verhältnis von 4% wahrscheinlich ein Minimum unterhalb der Wirklichkeit darstellt, da ich stets nur die Fälle, in denen das Erscheinen des Kopfes wirklich festgestellt wurde, als Erfolg zähle. Ich glaube aber, wenn man das Doppelte, d. h. 8% annimmt, so hat man die günstigste Meinung über die Wirksamkeit der Kürbiskerne als Bandwurmmittel ausgesprochen . . . .“

Der Verfasser schließt sein Kapitel mit der Feststellung, daß man zur Zeit wenig über die Wirksamkeit der Kürbiskerne gegenüber den verschiedenen Arten von Bandwürmern wisse.

„Es ist jedoch wahrscheinlich, daß die Frage der Varietät der Kürbiskerne noch wichtiger ist als diejenige der Varietät der Würmer. Wie dem auch sei, die Frage ist nicht entschieden und ich möchte immer von neuem wiederholen, was ich auch von den andern Bandwurmmitteln sage: es ist nötig, daß ein Forscher dieselbe Arbeit über die Kürbiskerne ausführe, die Herr Tanret über die Granatrinde getan hat. Erst dann können wir uns eine endgültige Meinung darüber bilden.“

1894 untersuchte *Kosutany* (77) die Kerne auf ihren Futterwert. Er gibt für die ganzen, getrockneten Samen folgende Angaben:

Fettes Oel	38,45%
Rohprotein	30,03%
Rohfaser	18,01%
Asche	3,42%
Stickstoffreier Extrakt	9,21%

(77) Kosutany P., Landwirtschaftliche Versuchsstation, **43,** 267, 1894

Er gibt weiter an, daß seine Fütterungsversuche die vollständige Ungiftigkeit der Samen und des Preßkuchens, der nach Auspressen des Oeles zurückblieb, bewiesen.

1895 berichtet *Maisch* (78) einige Beobachtungen über die in den Kürbissamen enthaltenen Proteinstoffe.

1897 bereitete *Siecker* (79) eine kleine Menge von Kürbiskernöl. Die Ausbeute war 30% eines rötlich-gelben Oeles vom spezifischem Gewicht 0,9231 (15°). Die Jodzahl war 118,84 und 118,14, die Säurezahl 29,04, die Esterzahl 165,77, die Verseifungszahl 194,81.

1901 untersuchte *Graham* (80) ebenfalls das Kürbiskernöl. Er stellt fest, daß die im Handel erhältlichen Oele in ihrer Qualität stark varieren und meistens, wenn nicht immer, durch Extraktion gewonnen werden. Das gepreßte Oel wird nicht in großem Umfange gebraucht, da das extrahierte Oel billiger ist. Durch Extraktion der Samen mit Azeton erhielt er 25% festes Oel, das klar, rötlich und von angenehmem Geruch und Geschmack war.

Er erhielt folgende Konstanten:

	Eigene Probe	*Handels Probe*
Spezifisches Gewicht	0,9208 (15°)	0,9197 (15°)
Verseifungszahl	192,5	195,2
Säurezahl	80,9	3,5
Esterzahl	173,6	191,7

1903 veröffentlichte *Strauss* (81) eine ähnliche Untersuchung. Bei Verwendung von Aether und Petroleum-Aether als Lösungsmittel erhielt er ein Ergebnis von 37,64% bezw. 36,6%, auf den ganzen Samen berechnet. Seine analytischen Ergebnisse sind die folgenden:

	Ganzer Same	*Enthülster Same*
Feuchtigkeit	8,10%	7,08%
Asche	4,76%	4,46%
Fett	36,60%	47,43%
Stickstoffreie Stoffe	20,35%	13,03%
Rohprotein	30,19%	28,00%

Diese Resultate stimmen recht gut mit denjenigen von *Kosutany* 77 überein.

1904 berichtet *Query* (82) über eine Wurmabtreibungskur, bei der das

(78) Maisch J. M., A Manual of Organic Materia Medica Philadelphia 1895
(79) Sieker F. A., Procedings of the Am. Pharmaceuticae Association, p. 545, Philadelphia 1897
(80) Graham W., Am. J. of Pharmacy, **73,** 352, 1901
(81) Strauss H., Chemikerzeitung, **27,** 527, 1903
(82) Quéry, Nouveaux Remédes, **3,** 70, 1904
ref. Mercks Jahresbericht **18,** 213, Darmstadt 1905

sonst übliche Fasten nicht nötig ist. Er verordnet eine Paste, die aus 40 gr Semen Cucurbitae und 10 gr Extractum corticis Granati spissum bereitet wurde und läßt dieselbe morgens in halbstündigen Pausen auf 4 mal einnehmen. Eine halbe Stunde nach Darreichung der letzten Dosis gibt man als Abführmittel eine Mischung von je 25 gr Tinctura Jalappae composita und Sirupus Rhamni catharticae. Für Kinder müssen die angegebenen Mengenverhältnisse entsprechend herabgesetzt werden. Ohne Eintritt von Erbrechen oder Uebelkeit soll bei dieser Medikation der Bandwurm meistens schon auf einmal abgehen.

G. v. Ritter (83) prüfte ein aus Kürbiskernen bereitetes Extrakt (nach *A. H. Jungclaussen*) und erzielte damit bemerkenswerte Ergebnisse. Das Extrakt, das von Eiweißstoffen, Fetten und Magnesiumphosphat befreit war, besteht aus einer nicht unangenehm schmeckenden, schwarz-braunen Masse von saurer Reaktion die in folgender Weise gebraucht wird:

> „Nachdem man abends ein reinigendes Klystier verabfolgt hat, und nur Suppe oder Kaffee hat konsumieren lassen, gibt man morgens 1 Fläschchen Extrakt, entsprechend 300 gr Kürbiskernen und 2 Stunden später die nötige Menge Rizinusöl."

Jungclaussen's Bandwurmmittel „Cucumarin", wird auch in der Schweiz etwa verwendet. Ich wandte mich an den Fabrikanten in Hamburg und ersuchte um weitere Angaben und Literaturzitate. Er sandte ein gedrucktes Blatt, wie es jeder Packung beigegeben wird.

Darauf wird die Gebrauchsanweisung gegeben, als besondere Vorteile wird der angenehme Geschmack und die Abwesenheit von Nebenwirkungen hervorgehoben.

> „Die Wirksamkeit des Mittels, namentlich auch dem Rinderbandwurm gegenüber, ist von mir bekannten und befreundeten Aerzten seit einer Reihe von Jahren konstatiert worden."

Weiter heißt es unter dem Titel „Auszug aus einer Abhandlung von Dr. Gottfried von *Ritter*, klinischer Assistent an Prof. Ganghofers Kinderklinik im Kaiser Franz-Joseph-Kinderspitale in Prag."

> „Die Versuche mit Kürbiskernen wurden vor einigen Jahren an unserer Kinderklinik ebenfalls gemacht, führten aber zu keinem befriedigenden Resultat.
>
> Dagegen haben wir mit dem Jungclaussenschen Extrakt sehr gute Erfolge gehabt, sei es daß dieses Mittel in seiner Eigenschaft als Extrakt die wirksame Substanz in konzentrierter Form enthält, sei es, daß nicht alle Kürbissorten in dieser ihrer spezifischen Wirkung gleichwertig sind.

---

(83) Ritter G., v. Prager med. Wochenschrift, No. 5, 1904
ref. Mercks Jahresbericht **18,** 214, Darmstadt 1905

Im ganzen wurden mit dem Jungclaussenschen Mittel 17 Fälle behandelt. Unter diesen hatte ich nur drei vollständige Mißerfolge, in drei andern Fällen ging der Kopf erst bei Vornahme einer zweiten Kur ab. Bei den übrigen 11 Patienten gelang die Kur ausnahmslos beim ersten Mal, verlief ohne Störungen und ohne Nachwirkungen. Bei einem zweijährigen Knaben wurden nach Verlauf von 5 Stunden nach Einverleibung des Mittels drei vollständige Bandwürmer mit Kopf abgetrieben. Ich will auch nicht unterlassen, zu erwähnen, daß sich unter meinen kleinen Patienten einer befindet, bei dem bereits von andern Aerzten fünfmal die Abtreibung des Bandwurms mit andern Mitteln fruchtlos versucht worden war.

Das Mittel wurde im allgemeinen und im Vergleiche mit andern Bandwurmmitteln sehr gut genommen und vertragen und machte absolut keine unangenehmen Nebenerscheinungen."

Unter dem Titel: „Pharmakologische Untersuchung des Jungclaussen'schen Bandwurmmittels" heißt es:

„Das Resultat dieser Untersuchung, welche ich im k. k. pharmakologischen Institute in Prag (Vorstand Prof. Dr. Pohl), unter dessen Anleitung und Kontrolle ausgeführt habe, deckte sich mit unserer klinischen Erfahrung vollkommen. Das Mittel enthielt keine der in Betracht kommenden schädlichen Substanzen, es wurde namentlich der Untersuchung auf Alkaloide und Filixsäure Aufmerksamkeit zugewendet, und wurde in zuläßiger Konzentration auch bei intravenöser Darreichung (Kaninchen) ohne jegliche Reaktion vertragen."

Ueber die Darstellung des Extraktes wird nur ausgesagt, daß dieses „nach besonderer Methode aus Kürbissamen hergestellt" sei.

Ueber Mißerfolge mit diesem Mittel siehe *Stefanowicz*, p. 53.

1909 schreibt *Lenhartz* (84):

„Die Kürbissamen sind ein sehr altes, in vielen Gegenden als Volksheilmittel gebräuchliches Bandwurmmittel. *Storch* (Kopenhagen) hat es warm empfohlen . . .

Das Mittel empfiehlt sich seines guten Geschmackes wegen besonders in der Kinderpraxis."

1910. *Crofton* (85):

„4 Mittel sind besonders wirksam zum Austreiben des Bandwurms; nämlich Farnwurzel, Granatrinde und Pelletierin, Kürbissamen und Koso."

---

(84) Lenhartz H., Handbuch der Therapie v. Penzoldt F. & Stintzing, R. 2. B. Jena 1909

(85) Power F. B., & Salway A. H., J. Am. Chem. S. **32,** 346, 1910

Im gleichen Jahre veröffentlichten *Power* und *Salway* in einem Beitrag aus den Wellcome Chemical Research Laboratories, London, die gründlichste chemische Untersuchung der Droge, die bisher gemacht wurde. (86)

Für das fette Oel erhielten sie folgende Resultate:

Ergebnis, bezogen auf das Gewicht	*Gepreßtes Oel*	*Mit Petroläther extrahiertes Oel*
der ganzen Samen	19,3%	34,3%
Spezifisches Gewicht 20°/20°	0,9220	0,9212
Säurezahl	3,4	3,5
Verseifungszahl	189,4	189,0
Jodzahl	119,7	119,6

Nach Untersuchung der Fettsäuren geben sie für das fette Oel folgende Zusammensetzung an:

Linolsäure, als Glycerid	45%
Oleinsäure, als Glycerid	25%
Palmitin- und Stearinsäure (erstere überwiegend)	30%

Zudem erhielt das fette Oel eine geringe Menge eines aus Essigester in farblosen Nadeln kristallisierenden Phytosterols vom Schmelzpunkt 162-163° und der Formel C26 H460, sowie Spuren eines andern Stoffes derselben Klasse, mit niedrigerem Schmelzpunkt. Myristinsäure, die Kopylow beschrieben hatte ( ), konnte nicht gefunden werden.

Der Presskuchen wurde mit heissem Alkohol ausgezogen. Im erhaltenen Extrakt konnten folgende Stoffe festgestellt werden:

1. Fettes Oel, das in seinen Eigenschaften mit dem gepreßten übereinstimmte,
2. Lösliche Proteinstoffe,
3. Zucker,
4. Spuren von Salizylsäure,
5. Harzstoffe (entsprechen etwa 0,5% der Gesamtdroge. Daraus konnte eine kleine Menge Phytosterol (Schmelzpunkt 157- 159°), das augenscheinlich mit dem aus dem Oel isolierten übereinstimmt, isoliert werden, sowie eine neue Monocarboxylsäure (Schmelzpunkt 99°) eine Hydroxycerotinsäure von der Formel C_{25} H_{51} O. COOH, deren Aethylester bei 61° schmilzt.

Die Schalen die 20,8% des Drogengewichtes ausmachten, ergeben nach Extraktion mit heissem Alkohol ein fettes Oel (2,6% des Drogengewichtes), das in seinen Eigenschaften mit dem Oel aus den Kernen übereinstimmte, etwas Zucker und kleine Mengen von Harz.

Des Weitern wurde das Oel und das Harz unter der Leitung des Direktors der Wellcome Physiological Research Laboratories, H. H. *Dale*, auf ihre wurmtreibende Wirkung geprüft.

---

(86) Farmacopea Oficial Espannola, Ed. 7. Madrid 1907

Das Oel zeigte sich bei zwei von Bandwurm befallenen Hunden in der Dosis von 30 ccm und bei fünf Bandwurmpatienten in Dosen von 15-60 ccm als vollständig unschädlich und wirkungslos.

Das Harz der Kerne in der Dosis von 1 gr und das Harz der Schalen in der Dosis von 0,9 gr zeigten sich bei zwei Hunden und bei einem Kind von 7 Jahren als unwirksam. In allen Fällen wurden nach der Einnahme des Mittels Laxantien verabfolgt.

„Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Ergebnisse dieser Versuche uns nicht gestatten, frühere Angaben über die Wirksamkeit des fetten Oeles oder des Harzes der Kürbiskerne als Bandwurmmittel zu bestätigen. Da diese Samen offenbar keinen Stoff von deutlicher physiologischer Wirksamkeit enthalten, muss wohl der Wert, den die Gesamtdroge in solchen Fällen überhaupt haben kann, auf eine mechanische Wirkung zurückzuführen sein. Jedenfalls kann der Wert der Kürbissamen als Heilmittel ihre Anerkennung durch eine Landes-Pharmacopöe nicht rechtfertigen."

Die negativen Ergebnisse dieser Arbeit sind wohl auf die Verwendung unwirksamen Materials zurückzuführen.

> Das verwendete Material stammte aus den Vereinigten Staaten, bestand aus frischen Kürbissamen . . . und entsprach in jeder Beziehung der U.S. Pharmacopoeia."

Schon *King* hatte 1876 darauf aufmerksam gemacht, dass Samen aus gemässigtem Klima weniger wirksam sind als subtropische. Die gleiche Beobachtung wird von *Slop* 1881 und *Hartwich* 1885 erwähnt. Eigene in-vitro Experimente bestätigen die Tatsache (P.) Es scheint deshalb, dass die rein makro- und mikroskopische Untersuchung, die die Pharmakopöen fordern, keine wirksame Droge garantieren. Die spanische Pharmacopöe (86) trägt als einzige diesem Umstand Rechnung und fordert, dass nur Droge spanischen Ursprungs verwendet werde.

1912 schrieb *Hérail* (87) :

> „Aus dem grünlichen, den Kotyledonen anliegenden Tegument wurde ein Harz, genannt „Péporèsine" isoliert, das als der wirksame Bestandteil angesehen wird. Kürbissamen sind ein wenn auch nicht sehr sicheres, so doch gewiss vollständig unschädliches Bandwurmmittel, welches vor allem bei Kindern angewandt werden kann."

1915 veröffentlichte *Dr. Leon Stefanowicz*, Primararzt a. D. einen Artikel über Bandwurmkuren" (88)

(87) Hérail J., Traité de Matiére médicale, Paris 1912.
(88) Stefanowicz Leon., „Ueber Bandwurmkuren".
Wiener Klinische Wochenschrift **28**, 1109—1110, 1915

„Von allen gebräuchlichen Bandwurmmitteln ist nur das Extractum Filicis Maris verlässlich und dies nur in frischem Zustande. Es ist jedoch, wie allgemein bekannt, leider kein ungefährliches Mittel, wenn man auch die gleichzeitige Anwendung öliger Abführmittel vermeidet und sich auf salinische oder pflanzliche beschränkt. Ich habe mehrmals bei Bandwurmkranken mit dem Farnkrautextrakte sehr üble Erfahrungen gemacht, und in der Literatur sind Todesfälle und Erblindungen schon nach 10 gr Extr. Filicis Maris mitgeteilt. Diese Dosis ist aber erforderlich, wenn man eine Taenia saginata mit Skolex abtreiben will, da dieser Bandwurm der widerstandsfähigste ist.

Ich habe schon vor mehr als zehn Jahren Versuche angestellt, um eine ganz ungefährliche, für den Patienten ganz harmlose Kur ausfindig zu machen. Dies gelang mir mit dem als Volksmittel bekannten Kürbissamen. Wiewohl ich gut weiss, dass ich hier nichts neues mitteile, fühle ich mich verpflichtet, in Anbetracht des Umstandes, dass das gefährliche Farnkrautextrakt in der Therapie immer noch das Feld beherrscht, mein ganz harmloses und vielfach erprobtes Verfahren zu schildern, und um dessen Nachprüfung zu ersuchen.

Seit etwa 10 Jahren habe ich in der Spital- und Privatpraxis kein anderes Bandwurmmittel angewendet. Ich fühle mich berechtigt, zu behaupten, dass die Kürbissamenkur sich mir sehr bewährt hat, da ich bei mehr als 50 Bandwurmkranken nur einen Misserfolg zu verzeichnen habe. Dieser Fall betraf einen sechzigjährigen Herrn mit einer Taenie saginata, der im Krankenhause die Kur durchmachte. Die Suche nach dem Skolex war leider vergeblich und schon nach mehreren Wochen gingen wieder Proglottiden ab. Patient wiederholte dieselbe Kur daheim ohne ärztliche Aufsicht und die mir präsentierte Taenis erwies sich bei der Untersuchung als mit Skolex inermis abgegangen.

Bei den meisten Kuren handelte es sich um Taenia solium, bei sehr vielen um Taenia saginata, deren relative Häufigkeit durch den Umstand erklärt ist, dass ein verhältnismässig grosser Prozentsatz der Spital- und Privatpensionen nach rituellen mosaischen Prinzipien sich ernährte und demnach den Genuss des Schweinefleisches stets vermied. Ich kam nicht in die Lage, mein Verfahren auch bei Botriocephalus latus zu erproben, wiewohl ich schon zwei Grubenköpfe abgetrieben habe, jedoch noch vor vielen Jahren mit Extractum Filicis Maris, also zu einer Zeit, als ich noch die Anwendung der Kürbissamenkuren nicht übte.

Nun will ich kurz das Verfahren schildern: Die Strenge der üblichen Vorkur habe ich etwas gemildert, indem ich den Patienten früh Tee oder Kaffee, eine leichte Mittagsmahlzeit und abends Tee reichen ließ. An dem Tage wird auch ein Abführmittel in gehöriger Menge, und zwar entweder Oleum Ricini oder ein Bitterwasser, resp. Magnesium sulfuricum verabfolgt. Diese Reinigung des Darmes bezweckt insbesondere durch

Verringerung der Fäkalmassen die nachträgliche Untersuchung des Stuhles zu erleichtern.

Am Vortage muß sich der Patient auch das Mittel vorbereiten. Es sind dies auf der Sonne vorher gehörig getrocknete Kerne des gewöhnlichen Futterkürbis. Das Enthülsen der Kerne besorgt der Patient in der Regel selbst, da dies mit den Schneidezähnen geschehen muß, somit es weder hygienisch noch appetitlich wäre, diese Verrichtung von andern vornehmen zu lassen. Ich ließ gewöhnlich für eine Taenia solium 150 gr enthülster Kürbiskerne nehmen, dazu ist beiläufig $^1/_2$ Liter unenthülster Kürbissamen erforderlich. Für eine Taenia saginata ist es ratsam, mehr zu nehmen, etwa 170 bis 180 gr enthülster Kerne. Der Patient muß die Kerne sorgsam zerkauen und darf dabei nach Belieben gesüßten Tee trinken. Wer ein schadhaftes Gebiß hat, soll sich die enthülsten Kerne auf einer Mandelreibmaschine mahlen lassen. 2—3 Stunden nach dem Einnehmen des Mittels wird entweder Oleum Ricini (2—3 Eßlöffel) oder anderthalb bis 2 Gläser Bitterwasser verabfolgt. Oft muß man auch mit einem Wassereinlauf nachhelfen. Die in den folgenden 24 Stunden entleerten Stühle sind zu untersuchen, bis man die Taenie und deren Skolex findet. Sollte letztere nicht zu entdecken sein, dann ist trotzdem die Kur als gelungen zu betrachten, wenn in den folgenden 3 bis 4 Monaten keine Proglottiden mehr abgehen. Absolute Sicherheit gibt jedoch nur das Auffinden des Skolex, wozu leider viel Geduld erforderlich ist. Einmal fand ich bei der Untersuchung eines Stuhles neben einer ganzen, mit Kopf abgegangenen Taenia saginata die Kürbiskerne in großer Menge ganz unversehrt. Die Patientin besaß ein sehr mangelhaftes Gebiß und hat deshalb die Kerne unverdaut hinunter geschluckt. Nichtsdestoweniger gelang die Kur, trotzdem es sich um die schwer abzutreibende Taenia saginata gehandelt hat. Seitdem habe ich immer die Mundhöhle der Patienten vor der Kur besichtigt und Kranken mit defektem Gebiß gemahlene Kerne verabfolgt.

Angeregt durch diese Beobachtungen habe ich mit Dekokten und Mazerationen Versuche angestellt, jedoch ohne Erfolg. Auch das aus den Kürbissamen gepresste Oel, welches unsere Landbevölkerung in der Fastenzeit gewöhnlich geniesst, erwies sich zur Bandwurmkur ganz ungeeignet. Dementsprechend habe ich auch öfters Misserfolge mit dem Kürbissamenextrakt von Jungclaussen in Hamburg gehabt. Ich habe dieses Mittel einige Male versucht und wegen des hohen Prozentsatzes der Misserfolge dann verlassen. Eine Taenia saginata liess sich mit der doppelten Dosis nicht mit Skolex abtreiben.

In Anbetracht der Harmlosigkeit der Kur mit Kürbissamen kann man deren Durchführung ohne Sorge den Patienten überlassen, natürlich nach genauer Unterweisung . . .

Zum Schlusse noch eine vielleicht erwähnenswerte Bemerkung. Ich habe in den letzten Jahren nie unterlassen, die Patienten, welche zur Bandwurmkur kamen, zu fragen, ob sie die Gepflogenheit haben, Kürbiskerne zu essen. Dies ist nämlich hierzulande eine verbreitete Volkssitte, und wird öfters durch das Herumstreuen der Hülsen zu einer störenden Unsitte. Stets gaben die Bandwurmwirte eine verneinende Antwort. Selbstredend darf daraus nicht der Schluss gezogen werden, dass alle, die gewohnheitsmässig Kürbissamen naschen, keinen Bandwurm haben können. Es wäre dementsprechend nicht uninteressant, versuchsweise einen Bandwurmkranken zum Zwecke der Kur einen mehrwöchigen alltäglichen Genuss einer gewissen Menge von Kürbissamen zu empfehlen, wie das gewohnheitsmässig geschieht, man müsste dann von Woche zu Woche den Stuhl auf Bandwurmeier und Proglottiden untersuchen, was sowohl für den Arzt als auch für den Patienten gewiss zu umständlich wäre."

1916 schreibt *Wood* (89) in seinem Lehrbuch der Pharmakologie und Therapie:

„Trotz der negativen Ergebnisse von Power und Salway ist das klinische Zeugnis so stark, dass man zugeben muss, dass Semen Cucurbitae ein wertvolles Heilmittel gegen Bandwurm ist und den grossen Vorteil der Harmlosigkeit besitzt."

1917. *Wilcox* (90) in seinem Werk „Materia Medica and Therapeutics":

„Semen Cucurbitae ist eines der wirksamsten und zugleich ein harmloses Taenifugum. Es hat keine abführende oder irgendeine bekannte physiologische Wirkung."

Im selben Jahre berichtete *De Jongh* (91) über befriedigende Ergebnisse in 4 Fällen von Infektion mit Taenia nana (- Hymenolepsis nana, eine seltene, kleine Art von Bandwurm). Er verwendet 250 g Kürbiskerne, gefolgt von einer Dosis Rizinusöl.

1918 beschrieb *Klimont* (92) in einer Arbeit über „Vegetabilische Kriegsöle" das Kürbiskernöl. Er veröffentlicht folgend Konstanten:

Dichte (22° C)	0,9235	Verseifungszahl	190,5
Brechungsexponent	1,4740	Jodzahl	120,8
Säurezahl	69,5		

„Kürbiskernöl bildet raffiniert ein gutes Speiseöl, wie es denn, aus frischen Kernen gepresst, auf den steirischen Märkten seit jeher zu Genusszwecken verwendet wurde."

---

(89) Wood H. C., Pharmacology and Therapeutics. Philadelphia & London, 1916.
(90) Wilcox R. W., Materia Medica and Therapeutics. Philadelphia 1917.
(91) De Jongh C. L., Nederlandsche Tijdschrift v. Geneeskunde I. 541, 1917.
(92) Klimont J., Pharmazeutische Post, **51**, 561, 1918.

1918 untersuchte *Sollmann* (93) die Wirkung der Anthelmintica auf den Regenwurm (Ascaris lumbricodis) und fand, daß frische Kürbissamen eine ziemlich starke toxische Wirkung auf diese Würmer ausüben.

„Diese wirksamen Bestandteile scheinen wasserlöslich zu sein. Sie werden mit der Zeit durch Sledehitze zerstört. Sie verlieren wahrscheinlich auch mit dem Altern der Samen an Wirkung und das ist wohl der Grund für die unregelmäßigen Ergebnisse, die scheinbar oft erhalten wurden. Der unbeschränkte Vorrat, die geringen Kosten und die Harmlosigkeit dieser Droge sollten das klinische Interesse wieder aufleben lassen, besonders zu dieser Zeit, da die übrigen wirksamen Anthelmintica knapp sind."

1921 schrieb *Lloyd* (94):

„Die Kürbiskerne, in Form eines Infuses, wie auch als breitige Masse, waren lange ein beliebtes Hausmittel für Eingeweidewürmer; ihr Gebrauch hat sich auch in der Fachmedizin eingebürgert . . . . . Vor vielen Jahren versuchte der Autor, den wirksamen Stoff zu isolieren, aber die Ergebnisse waren entmutigend. Es war gezeigt worden, daß ein Infus oder ein Dekokt frei von Fasern und Fett unwirksam war. Die Wirkung scheint entweder eine mechanische zu sein (wie diejenige von Zinnpulver), oder das Verfahren, einen löslichen wirksamen Stoff zu entdecken, war falsch".

1922 schreibt *Brumpt* in seinem „Précis de Parasitologie", daß Kürbiskerne besonders für Kinder empfehlenswert seien. (95)

„Nach *Heckel* ist die wirksame Substanz sehr reichlich in der Samenschale („écorce de la graine") vorhanden. Entgegen der Ansicht gewisser Autoren ist es deshalb vorzuziehen, sie nicht zu enthülsen („décortiquer)."

1923 berichtet *Reuter* im „Traité de matière médicale et de chimie végétale": (96)

„Kürbissamen enthalten ein fettes Oel, Zucker, Schleimstoff, Vernin, Leucin, Thyrosin, ein Glycosid oder Peponin und Citrullinsäure".

Weitere Angaben über Methoden und Autoren sind nicht vorhanden.

1923. *Tschirch* (97) erwähnt in seinem „Handbuch der Pharmakognosie" die Kürbiskerne nur kurz. Er schreibt:

„Vielleicht sind an ihrer Wirkung Eiweißstoffe und Endzyme beteiligt, wie bei der sog. Kokosmilch . . . . . und dem als Anthelminticum benutzten Safte der Früchte von Carica Papaya L."

---

(93) Sollmann T., J. of Pharmaeology and Exp. Therap. **12,** 129, 1918
(94) Lloyd J. U., Origin and History of All the Pharmacopoeial Vegetable Drugs, Chemicals and Preparations. Cincinnati 1921.
(95) Brumpt E., Précis de Parasitologie. Paris 1922
(96) Reutter L., Traité de matière médicale et de chimie végétale, Paris 1923
(97) Tschirch A., Handbuch der Pharmakognosie, Band III, Leipzig 1923

1925 empfiehlt *Hare* (98) Kürbissamen als ein wirksames Mittel gegen Bandwurm. Diese sind nicht nur wirksam, sondern auch harmlos für den Patienten. Die äußern Samenschalen sollten entfernt werden.

1926. *Cook* (99) schreibt:

„Kürbissamen werden in Form einer Emulsion gebraucht. Eine bessere Methode ist es jedoch, das fette Oel, das jetzt im Handel erhältlich ist und durch Perkolation der gemahlenen Samen mit Aether hergestellt wird, zu emulgieren."

1927 veröffentlicht *Cuculescu* (100) analytische Konstanten des Kürbiskernöles aus der Bukowina. Er stellt fest, daß dieses Oel zu den halbtrocknenden Oelen gehört.

1928 schreiben *Chopra* und *Chandler* (101):

„Kürbiskerne enthalten keine wirksamen Stoffe, denen anthelmitische Eigenschaft zugeschrieben werden kann und jegliche therapeutische Wirkung ist wahrscheinlich auf die mechanische Wirkung der scharfen Kanten der gebrochenen Samen zurückzuführen."

Im selben Jahre berichtet *Weiß* (102) über ausgezeichnete Erfahrungen, die er mit der Droge in Ostafrika machte. 170—200 Kerne wurden mit Milch gegeben, darauf 2 Eßlöffel voll Rizinusöl. Er betont die vollständige Unschädlichkeit der Samen im Gegensatz zum Filix-Extrakt, von dem er einen Vergiftungsfall erwähnt, gefolgt von unheilbarer Anaurosis (Zerstörung des Sehnervs). Er berichtet auch über Versuche, die mit den Koptyledonen und ihrer Membran getrennt gemacht wurden und stellt er fest, daß der wirksame Bestandteil sich in dem feinen grauen Häutchen, das den Embryo umgibt, findet.

Die dritte Ausgabe der Argentinischen Pharmacopöe (1928) (103) enthält folgende Angabe:

„Das grünliche Tegument, das an den Koptyledonen haftet, enthält einen harzartigen Stoff (Peporesin), der als der wirksame Stoff angeschaut wird."

1929 erschien ein Artikel von *Erich Rath* (104), betitelt „Kürbiskerne als Wurmmittel". Das Ziel seiner Untersuchungen war, festzustellen, ob sich nicht ein im Laboratorium bequemer zugänglicher Wurm als die Cestoden finden ließ, für den die Kürbiskerne ebenfalls giftig wären. Der Autor scheint die

---

(98) Hare, H., Practical Therapeutics, Philadelphia und New York 1925.
(99) Cook, E. F., Remington's Practice of Pharmacy, Philadelphia 1926.
(100) Cuculescu, J. Bullet. Fac. Stiinte Cernauti, 1, 49-52 1927. Durch Chemisches Zentralblatt I 70831, 1927.
(101) Chopra, R. N. and Chandler, A. C., Anthelmintics and Their Use, Baltimore 1928.
(102) Weiß, K., Münchner Medizinische Wochenschrift, **75,** 520, 1928.
(103) Pharmacopea Argentina, Ed. 3, Buenos Aires 1928.
(104) Rath E., Archiv für exp. Pathologie und Pharmakologie **142,** 157-161, 1929.

Arbeiten von Sollmann (93) nicht gekannt zu haben, der ja schon früher ebenfalls den Regenwurm als geeignetes Testobjekt empfohlen hatte.

„ . . . Als überlegenes Versuchsobjekt erwies sich der von Straub zur Prüfung von Filixextrakt empfohlene kleine Regenwurm, Allolobophora foetida, an dem ich alle Untersuchungen ausführte. Zu diesem Zwecke wurden je fünf Würmer in Bechergläsern mit 50 ccm der zu untersuchenden Flüssigkeit übergossen und von Zeit zu Zeit die Toten durch Erlöschen der Reflexerregbarkeit festgestellt. An Essigaalen und kleinen Fischen, die ich als zur Prüfung anderer Stoffe geeignet fand (105), war keine sichere Wirkung zu beobachten.

Die Kerne wurden vor den Versuchen frisch aus der Frucht genommen und 1—2 Tage an der Luft getrocknet.

Zerreibt man sie nach Entfernung der äussern Schale mit soviel Wasser, dass auf den ccm etwa ein Kern kommt und lässt diese Flüssigkeit noch 24 Stunden stehen, so erhält man eine milchige Emulsion, in der die Regenwürmer nach einiger Zeit sterben. Die zur völligen Abtötung von fünf Würmern nötige Zeit schwankt je nach dem angewandten Kürbis von 5—24 Stunden. Vermutlich spielt hierbei die Reife eine grosse Rolle; es sollen je nach Slop vor allem in südlichen Ländern gereifte Kürbisse wirkungsvoll sein. Zu beachten ist in diesem Zusammenhang vielleicht auch, dass der Sommer 1928, in dem die von mir untersuchten Kerne reiften, ein für deutsche Verhältnisse sehr warmer war.

Es ist für den geschilderten Versuch ganz gleichgültig, ob das dünne, graugrüne Häutchen vor dem Verreiben entfernt wurde oder nicht; für sich allein im Wasser zerrieben zeigt es keinerlei Wirkung auf Regenwürmer . . . .

Ebenso waren alle Extrakte aus den äussern Schalen für Regenwürmer ungiftig.

Aus den eigentlichen Kernen dagegen liess sich zu 30% durch Extraktion mit Aether, Petroläther oder Alkohol ein schwach gelblich gefärbtes, fast geruchloses Oel von süsslichem Geschmack erhalten, das in der Kälte leicht erstarrt und für Würmer sehr giftig ist. Wässerige Emulsionen im Verhältnis 1 : 500 töteten Regenwürmer in 3 – 4 Stunden, im Verhältnis 1 : 1000 noch in 24 Stunden. Die Rückstände der Extraktion erwiesen sich für Würmer als ungiftig, ebenso eine durch Mazerieren mit Kochsalzlösung bei 40° und Aussalzen mit Ammonsulfat gewonnene Eiweissfraktion, die in der Erwägung, es könnten in den Kürbiskernen Toxalbumine in der Art des Rizins oder Abrins enthalten sein, hergestellt worden war.

(105) Rath E., Archiv für exp. Pathologie und Pharmakologie **141**, 129—141, 1929.

Zusammenfassung.

Ein geeignetes Versuchsobjekt für die Untersuchung der anthelmintischen Eigenschaften der Kürbiskerne ist der Regenwurm, der in aus den frischen Kernen hergestellten wässrigen Emulsionen getötet wird. Der Träger dieser vermiziden Eigenschaft ist das in den Kernen enthaltene, durch Aether oder Petroläther extrahierbare fette Oel, während die äussere Schale, das graugrüne Häutchen und die Extraktionsrückstände unwirksam sind.

In welcher Form die wirksame Substanz im Oel enthalten ist, ist noch nicht geklärt.

Die Ergebnisse dieser Arbeit sind durch meine Untersuchungen bestätigt worden, mit Ausnahme der Lokalisation der wirksamen Bestandteile in Samenhaut und Kotyledonen (siehe Seite 52). Zu kritisieren sind zudem die Resultate der biologischen Untersuchung des extrahierten Oeles. Wenn die untersuchten Kerne als ca. 20%ige Emulsion (bei Annahme eines mittleren Kerngewichtes von 0,2 gr) in 5—24 Stunden, wässrige Emulsionen des zu 30% in den Kernen enthaltenen Oeles jedoch in einer Verdünnung von 1 : 500 in 3—4 Stunden, im Verhältnis 1 : 1000 noch in 12 Stunden für Regenwürmer tödlich waren, so entspricht das einer 30—60-fachen Wirkungssteigerung des extrahierten Oeles gegenüber der Ausgangsdroge. Dieses Ergebnis lässt sich wohl nur dadurch erklären, dass das Oel nicht restlos von den für Regenwürmer giftigen Lösungsmitteln befreit war, was allerdings mit Schwierigkeiten verbunden ist.

Im selben Jahr schreibt ***Hegner*** in seinem Werk über Tierische Parasitologie: (106)

„Kürbissamen sind besonders empfehlenswert für Kinder."

Im selben Jahre schrieb Prof. Dr. Béla Pater aus Klausenburg (Siebenbürgen über eine weitere Heilwirkung von Kürbissamen (107). Nach einer Einleitung, in der er die Anwendung als Bandwurmmittel erwähnt, heisst es in diesem Artikel:

„ . . . In neuester Zeit konnte ich mich über eine andere Heilkraft der Kürbissamen überzeugen. Ich erfuhr, dass der Tee aus Kürbissamen ein vorzügliches Mittel gegen Blasen- und Prostataleiden ist. Ein Kreisarzt in der Szekler Gegend in Siebenbürgen kuriert seit Jahren dieses Leiden mit dem Tee von Kürbissamen. Für eine Tasse Tee nimmt man eine kleine Handvoll Kürbissamen, trocknet sie, dann zerstößt man sie im Mörser und kocht daraus einen Tee, den man warm und gezuckert trinkt. Nach 2—3 Tagen sind alle Beschwerden der Blase und der Prostata behoben. Diese Heilmethode scheint beim Szekler Volk verbreitet zu sein, und

(106) Hegner R., et al. Animal Parasitology, London 1929.
(107) Pater Béla, „Ueber die Heilkraft des Kürbissamens". Heil- und Gewürzpflanzen, Mitteilungen der Deutschen Hortusgesellschaft, 12, 18-20, 1929.

jener Kreisarzt, der diese Methode erprobt hat und dem Volke auch seinerseits anempfiehlt, hat diese Kur wahrscheinlich der Volksmedizin entnommen.

Man benützt zu dieser Kur die Samen des Futterkürbis, eine Varietät der Cucurbita Pepo L. Diese Kürbisart wird hier in Siebenbürgen unter dem Mais gebaut und dient im Herbst zum Füttern der Schweine in der Vormast. Der Futterkürbis wird teils mit den Kernen verfüttert, teils werden die Kerne gesammelt, getrocknet und für den Winter aufbewahrt. Im Winter, oder gegen den Frühling zu, wird aus den Kürbissamen Oel gepresst, welches als Speiseöl besonders in der Fastenzeit viel benutzt wird. Das Volk kocht mit diesem Oel auch ausser der Fastenzeit, um dadurch das Schweineschmalz zu ersparen. Während der Kriegszeit, als Schweinefett bei uns schwer zu bekommen war, benützten auch solche Familien das Kürbisöl zum Kochen, die sonst von der Benützung eines Oeles nichts wissen wollten . . . Die Pressrückstände sind bei uns eines der wertvollsten Kraftfutter und werden von den Landwirten gut bezahlt.

Ich hatte vor kurzem Gelegenheit, mich von der Wirksamkeit des Kürbiskerntees zu überzeugen. Ich selbst leide seit 3 Jahren so wie viele Männer, die den Zenith ihres Lebens bereits überschritten haben, an Hypertrophie der Prostata, mit welchem Uebel Urinierbeschwerden verbunden sind. Es geschah auch 3—4 Mal übers Jahr, dass die Blase den Dienst versagte und der Urin musste durch Katheter abgeleitet werden. Als ich diesen Tee versuchte, bemerkte ich schon am zweiten Tage eine bedeutende Erleichterung, und nach 3 Tagen hatte ich keine Urinierbeschwerden mehr.

Als ich diese Tatsache meinem Arzte meldete, erwähnte er, dass er als Knabe die Erfahrung machte, dass, wenn man Gänse mit Kürbiskernen fütterte, dieselben betäubt umfielen und eine Zeit lang mit den Flügeln und den Beinen in der Luft herum zappelten, bis sie dann nach einer Zeit wieder zu sich kamen. Meine Magd erzählte mir wieder, dass sie bei Gänsen dieselben Symptome beobachtete, wenn man sie mit Hanfsamen fütterte. Es scheint also der Oelgehalt der Samen die Wirkung hervorgebracht zu haben . . . . .

Schliesslich will ich noch bemerken, dass ich von einer ganz ähnlichen Wirkung der Samen der Wassermelone, Citrullus vulgaris hörte. Der Tee aus den Samen der Wassermelonen soll alle Beschwerden der Blase und Prostata ähnlich beheben wie der Kürbissamentee . . . ."

1930. Die vierte amerikanische Ausgabe von *Mercks Index* (108) erwähnt einen Fluidextrakt aus Kürbiskernen, der in einer Dosis von 15 ccm als Bandwurmmittel gebraucht wird. Auf schriftliche Anfrage hin schlug die Firma Merck & Co., Rahway, N. J., U. S. A. vor, zur Extraktion der Droge gleiche

(108) Merck's Index Ed. 4, Rahway N. J., U. S. A. 1934.

Volumenteile von Wasser und Alkohol zu verwenden, sodass 1 ccm des Fluidextraktes einem Gramm Droge entspreche.

1930 schreibt *Beckmann* (109) in einem Lehrbuch der Therapie:

„Kürbissamen, nicht älter als ein Jahr und möglichst frisch, haben sichere anthelmintische Wirkung".

1931 untersuchten *Noack* und *Kissling* (110) den grünen Farbstoff der in der innern Perispermschicht enthalten ist. Sie beschrieben ihn als ein „Protochlorophyll", das sich nach Belichtung der Samen in Chlorophyll umwandelt.

Im gleichen Jahre machten *Neely* und *Davy* (111) sehr interessante Untersuchungen sowohl über die Samen als auch über das Fruchtfleich von Cucurbita Pepo, wobei sie die Regenwurmmethode von *Sollmann* (93) als biologischen Versuch verwendeten. Nach Entfernung des fetten Oeles mit Petroleum-Aether wurden die Samen mit 75%igem Alkohol extrahiert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abgedampft. Es blieb ein superiöser Rückstand, der sehr wirksam war. Der wirksame Stoff wurde mit Bleiessig nicht gefällt. Hefegärung verminderte die Wirksamkeit nur wenig. Der aus dem Fruchtfleisch gepresste Saft war ebenfalls wirksam. Eine positive Alkaloidreaktion wurde nicht erhalten, Hydrolyse der Lösung durch Erhitzen auf Siedetemperatur mit verdünnter Schwefelsäure und Entfernen derselben mit Bariumkarbonat erhöhte die Wirksamkeit (siehe hierüber auch p. 60). Ein aus dem Fruchtsaft bereitetes Präparat war wirksam in zwei Versuchen an mit Würmern befallenen Hunden.

1932. *Lillig* (112) erwähnt in einer allgemeinen Uebersicht über pflanzliche Anthelmentica nicht bloss Cucurbita Pepo L., sondern auch Cucurbita Melanosperma A. Br. und Cucurbita melopepo L., die zwei letzteren Drogen seien in Asien gebräuchlich. Es wird festgestellt, dass das Oel, dessen Zusammensetzung nicht genau bekannt sei, die wirksame Substanz sei.

1934 untersuchten *Riebsomer* und *Nesty* (113) das Kürbiskernöl. Die Resultat ihrer, was die Glyceride anbetrifft, sehr gründlichen Untersuchung weichen nicht stark von denen von *Power* und *Salway* ab. (vgl. P. 47)

Spezifisches Gewicht	0,9159
Brechungsindex 20°	1,4737
Jodzahl	116,8
Verseifungszahl	174,2
Säurezahl	12,49

(109) Beckmann H., Treatment in General Pracctice, Philadelphia and London, 1930.
(110) Noack K. und Kissling W., Z. f. ang. Chemie, **44,** 93, 1931.
(111) Neely J. and Davy E.: J. of Am. Pharm. Ass., **20,** 555, 1931.
(112) Lillig R.: Pharmazeutische Zeitung, **77,** 1121, 1932
(113) Riebsomer und Nesty: J. Am. Chem. Soc. **56,** 1784, 1934

Der Feuchtigkeitsgehalt der Samen betrug 9,6%. Das aetherextrahierbare Oel machte 36,6% des Samengewichtes aus.

Die Verfasser trennten die Fettsäuren des Oels. Ausser einer kleinen Menge Unverseifbarem ist die Zusammensetzung des Oeles folgende:

Oelsäure,	als	Glycerid	37,5%
Linolsäure	„	„	42,2%
Palmitinsäure	„	„	6,5%
Stearinsäure	„	„	5,4%

Im selben Jahre schreibt *„Mercks Manual" (114):*

„ . . . Semen Cucurbitae mag bei sehr jungen oder bei alten und gebrechlichen Patienten vorgezogen werden. Sie wirken besser, wenn mit der Schale (husks) und ganz eingenommen."

1935 untersuchte *Pfister* (115) die Kürbissamen von Chile, die wie er feststellt, dort als Bandwurmmittel sehr beliebt sind. Um die Wirksamkeit biologisch zu prüfen, benutzte er Regenwürmer. Eine 10%ige Samenemulsion tötete diese innert 24 Stunden. Durch Extraktion mit Petroläther erhielt er 44,9% fettes Oel; das mit Alkohol aus dem Oel ausgeschüttelte Harz war unwirksam; eine 5%ige Emulsion des Oeles ebenfalls. Das Wasserdampfdestillat (100 ccm aus 50 g Samen) war stark wirksam. Bei der Wiederholung dieses Experimentes war das Destillat jedoch „nicht mehr so wirksam" wie das erste Mal. Alle chemischen Reaktionen, die Pfister mit dem Destillat anstellte, waren negativ.

Der Autor schliesst seine Abhandlung mit der Feststellung, dass im Kürbissamen weder Alkaloide noch Glycoside gefunden werden konnten und dass die wurmtreibende Wirkung einem leicht flüchtigen Bestandteil zuzuschreiben sind, dessen Zusammensetzung bisher nicht feststeht.

1935 veröffentlichte *Steyn* (116) eine Untersuchung über den Wert von Kürbiskernen als Futtermittel:

„Es zeigten sich beim Vieh keine Lähmungen. Ein junges Schaf, das mit grossen Mengen frischer Samen gefüttert wurde, bekam vorübergehend Diarrhöe. Ähnliche Ergebnisse wurden erhalten beim Ernähren von Kaninchen durch die Magensonde mit grossen Mengen klein gehackter Kürbissamen. Das in den Samen vorhandene fette Oel und das Harz scheinen für Tiere und Menschen in mässigen Mengen ungiftig zu sein."

1936 erschien ein Artikel von *Chiari* (117) über „Die Behandlung der Wurmkrankheiten im Kindesalter". Er schreibt darin:

---

(114) Merck's Manual. Raway (N. J., U. S. S.) (1934).
(115) Pfister: Pharmazeutische Zeitung, **80,** 394, (1935).
(116) Steyn, D. G., Onderstepoort J. Vet. Sci., **5,** 441, (1935) und Chemical Abstracts, **42,** 188, (1936).
(117) Chiari O. Die Behandlung der Wurmkrankheiten im Kindesalter, Wiener Klin. Wochenschrift, **49,** 852, (1936).

„Geschälte Kürbiskerne sind ein altes Volksmittel, das ungefährlich, aber nicht sicher wirksam ist. Man gibt 50 gr der Kerne auf nüchternen Magen und lässt ein Abführmittel folgen".

Im selben Jahre erschien die 9. Auflage des Lehrbuches der experimentellen Pharmakologie von *Meyer* und *Gottlieb* (118). Darin heisst es beim Kapitel über Bandwurmmittel:

„Als bewährt gilt auch Semen Cucurbitae, geschälter und zerstossener Samen von Kürbis, Cucurbita Pepo, zu 20 bis 60 gr; für Kinder geeignet, harmlos, kann wiederholt gegeben werden. Wirksamer Stoff unbekannt".

1937. Die 11. Auflage von *Poulssons* (119) Lehrbuch der Pharmakologie schreibt:

„Gegen Bandwurm dient in mehreren europäischen Ländern als Hausmittel Semina Cucurbitae, d. h. die geschälten Samen des in vielen Varietäten kultivierten Kürbis, Cucurbita maxima und Cucurbita Pepo. Sie werden in Dosen von etwa 100 gr, mit etwas Wasser und Honig zu einem Brei verrieben gegeben oder als Dekokt von 100 gr Samen auf 1 Liter Wasser, das zur Hälfte eingekocht wird, und angeblich sicher und ohne Beschwerden wirkt. Kürbissamen enthalten 40 bis 50 % fettes Oel von angenehmem mildem Geschmack, die wirksamen Bestandteile sind nicht bekannt. Diese Kur lässt sich mit Vorteil unmittelbar vor der Behandlung mit Filixextrakt anwenden".

Im gleichen Jahre antwortete das „Journal of the American Medical Association" auf die Anfrage eines Arztes über die beste Behandlungsart eines Falles von Bandwurm bei einer Schwangeren, dass ein Versuch mit Kürbiskernen zu empfehlen sei. (120)

Sodann schrieb *Krayer* (121) einen sehr interessanten Artikel, betitelt: „Kürbissamen als Bandwurmmittel". Der Verfasser, an der Pharmakologischen Abteilung der Amerikanischen Universität Beirut tätig, wurde von syrischen Aerzten auf das Mittel aufmerksam gemacht. Er berichtet, dass in Syrien zu einer Bandwurmkur 200 bis 400 g ungeschälter Kürbissamen für ein Kind, und 400 bis 700 g für einen Erwachsenen verwendet werden, sei es geschält oder ungeschält zerstossen oder als wässeriger Auszug. Ungefähr 2 Stunden später wird ein Abführmittel gegeben. Es gelinge aber nur selten, den Kopf eines abgetriebenen Bandwurms zu finden.

Der Autor versuchte, die Wirksamkeit im Tierexperiment nachzuweisen. Verwendet wurden mit Dipylidium caninum, Taenia pisiformis und Taenia hy-

---

(118) Meyer H. H. und Gottlieb R.: Die experimentelle Pharmakologie als Grundlage der Arzneibehandlung. 9. Auflage, Berlin und Wien 1936.
(119) Poulsson E., Lehrbuch der Pharmakologie, 11. Auflage, Leipzig 1937.
(120) J. Am. Med. Ass., **108,** 662, 1937.
(121) Krayer O., Klinische Wochenschr. **16,** 1651, (1937).

datigena infizierte Hunde. Die zu prüfenden Präparate wurden mit der Schlundsonde gegeben, 1 bis 2 bis 3 Stunden später gefolgt von Magnesiumsulfat. Ohne nachfolgendes Abführmittel trat nie eine Wirkung ein. Kontrollversuche ergaben, dass das Abführmittel allein nie den Abgang von Bandwürmern verursacht.

Der Verfasser führt den Begriff der „minimalen Effektivdosis" ein, definiert durch diejenige Menge, welche 6 Hunden (im Gewicht von 5 bis 12 kg) verabreicht, mindestens bei 4 Tieren zum Abgang von Bandwürmern führt.

„Im Anfang, als zerkleinerte Samen verwendet wurden, die wegen ihres grossen Volumens nur bis zu einer Gesamtmenge von 50 g pro Hund verabreicht werden konnten, war es schwierig, bei mehr als z. B. 2 unter 8 Hunden Bandwürmer im Stuhl zu finden. Die Resultate wurden besser, als entölte Samen, welche die minimale Effektivdosis in ungefähr 50 g enthalten — verwandt wurden. Schliesslich gelang es, Extrakte herzustellen, welche in ungefähr 5 g die minimale Effektivdosis enthalten . . .

„Mit Hilfe der angegebenen Nachweismethode gelang es, zu zeigen, dass der Kürbissamen tatsächlich wirksame Bestandteile enthält. Sie befinden sich hauptsächlich im Kern des Samens, in geringer Menge in der Schale; das Öl des Samens unwirksam. Mit Wasser lassen sich wirksame Extrakte bereiten. Die Wirksamkeit der Samen, bezw. der Extrakte wird durch 1 bis 2 stündiges Kochen mit Wasser nicht zerstört. Die genaue chemische Natur des wirksamen Prinzips ist unbekannt . . .

Die Unzuverlässigkeit, welche dem ärztlichen Gebrauch in Deutschland bisher anhaftete, ist wahrscheinlich in der Hauptsache auf 2 Punkte zurückzuführen:

1. Die bisher empfohlene Dosis (20 bis 60 g geschälte Samen) ist zu klein. Es sollen bei Erwachsenen 400 bis 700 g gegeben werden. Da Kürbissamen ungiftig sind, bestehen keine Bedenken gegen die Verwendung derartig hoher Dosen.

2. Kürbissamen haben keine abführende Wirkung. Nach Einnahme des Samen oder deren Extrakte muss für eine ausreichende Darmentleerung gesorgt werden."

Die Methode der „Entölung" der Samen, sowie der Bereitung der Extrakte, die in 5 g die „minimale Effektivdosis" enthielten, ist nicht angegeben.

1937 wurde auch ein Teil der vorliegenden Arbeit publiziert (122).

1938 veröffentlichte ***Freise***, Rio de Janeiro einen Aufsatz über „Kürbiskerne als Anthelmintikum" (123). Seine Meinung, daß der Gebrauch der Droge

(122) Schubiger A. E.: Pharmaceutical Archives **8**, 49, (1937)
(123) Freise F. W.: Pharm. Zentralhalle, **79**, 97, (1938)

in Brasilien von den „deutschstämmigen Siedlern" eingeführt wurde, ist bereits erwähnt worden (p. 10).

Dem Verfasser erscheint es vorerst unbedingt erforderlich, eine Einigung über die zu benutzende Varietät herbeizuführen, da die Zusammensetzung der Samen innerhalb weitester Grenzen schwanke: die Samenmenge, welche von der einen Spielart bereits überdurchschnittlich schwere unangenehme Nebenwirkungen erzeugt, bringe von der andern Spielart kaum nennenswerte anthelmintische Wirkungen zuwege.

„Der anthelmintisch wirksame Bestandteil ist in der Haut des Keimlings vorhanden, spurenweise auch in der Samenschale, hier jedoch nur in den Stadien kurz vor und einige Wochen nach voller Reife der Frucht; nach den vielseitigen Erfahrungen des Verfassers hat der zwischen 18,5 und 26,75% schwankende Gehalt an fettem Oel*) wahrscheinlich gar nichts mit der wurmtötenden Wirkung der Samen zu tun . . .

In den Keimlingen liegt der wurmwidrige Bestandteil in Gestalt eines Alkaloids vor; der Gehalt an ihm wechselt zwischen 0,12 und 0,285%, soweit die Untersuchungen des Verfassers reichen**). Es konnte bisher noch nicht in kristallisiertem Zustande erhalten werden; in kaltem Wasser ist es wenig löslich, gut dagegen in heißem Wasser, Alkohol, Chloroform. Eine wäßrige Lösung 1 : 4000 tötet innerhalb von 5 Minuten bis zu 90% hineingebrachter Oxyuren oder Askariden.

Für eine Behandlung auf Oxyurus oder Askaris genügt beim Erwachsenen die Einnahme einer Verreibung von 10—15 Keimlingen in 30 bis 50 ccm Wasser, ev. unter Beigabe eines Geschmackskorrigens; die Dosis für eine halberwachsene Person beträgt 7 bis 10 Keimlinge; das Nachsetzen eines Purgans ist jedenfalls empfehlenswert. Das weite Überschreiten der genannten Dosis führt zu Erbrechen und kurz dauernden Kolikanfällen, weitere Beschwerden werden nicht beobachtet. Zur Abtreibung von Taenia ist die oben genannte Dosis um 50% zu überschreiten, ein Purgans ist hier in allen Fällen erforderlich (Abstand 1—1½ Stunden)."

Es ist bedauerlich, daß der Verfasser für seine überaus interessanten Angaben nicht die experimentellen, chemischen und klinischen tatsächlichen Unterlagen veröffentlicht.

Im gleichen Jahr erschien eine gründliche chemische Arbeit „über die Inhaltstoffe der Kürbissamen" von *Lendle* aus dem wissenschaftlichen Laboratorium der Chemischen Fabrik Tempelhof, Berlin (124).

Diese Arbeit verfolgt den Zweck, die Untersuchung von *Power & Salway* (85) zu vervollständigen.

---

(124) Lendle A.: Archiv der Pharmazie, **276,** 45, (1937)

*) Anmerkung: Eine außerordentlich niedrige Zahl.

**) Bestimmungsmethode nicht angegeben.

Die ungeschälte, gemahlene Droge wurde mit Petroläther extrahiert und das Lösungsmittel bei 40° abgedampft. Die Ausbeute war ein dickes, tiefgrünes Oel, das 37,5% des Drogengewichtes ausmachte. Alkaloide oder Basen waren darin nicht anwesend. Durch Auskochen des Oeles mit 85%igem Alkohol, sowie aus dem Aetherauszug der Verseifungslösung wurde dasselbe Sterin erhalten, das den gleichen Schmelzpunkt wie das von Power und Salway gefundene (162—163°) besitzt, für welches jedoch die Summenformel C 28 H 460½ H 20 angegeben wird. Im Petroläther wurde noch ein nicht näher untersuchter Stoff vom Schmelzpunkt 211 bis 212° gefunden, der ebenfalls Stearinreaktion gab.

Aus dem Chloroformauszug der Droge wurde neben weiteren Mengen des Cucurbitasterins ein Kohlenwasserstoff, wahrscheinlich Melen C 30 H 62 isoliert.

Der alkoholische Auszug enthielt Lezithin, anorganischen Phosphor, Rohrzucker und Fruktose.

Aus dem wässrigen Auszug wurde Eiweiß, Pektin, dessen Zuckerkomponente nach Säurehydrolyse l-Arabinose lieferte, und α-Amino-β-oxyglutarsäure erhalten.

Der saure Auszug lieferte Zuckerphosphorsäureester und, wohl als dessen Hydrolyseprodukt Inosit und Phosphorsäure.

Über die Herkunft der verwendeten Droge wird nicht berichtet. Die Verwendung der Kürbiskerne als „wirksames und harmloses" Wurmmittel wird wohl in der Einleitung erwähnt, über die anthelmintische Wirksamkeit der einzelnen isolierten Bestandteile wird jedoch nichts angegeben.

Semen Cucurbitae und die Landes-Pharmakopöen.

Da die Aufnahme einer Droge in der Landes-Pharmakopöe einen Anhaltspunkt gibt für deren Verwendung in den einzelnen Staaten, scheint es von Interesse, die Arzneibücher aufzuführen, die Semen Cucurbitae als offizinell erklärten.

Land	Ausgaben	Jahr
Argentinien	1—3	1898—1928
Dänemark	1	1772
Frankreich	1—5	1818—1908
Griechenland	2—3	1899—1909
Gross-Britannien	4	1898
Mexiko	1—4	1878—1904
Oesterreich	1—5	1812—1855
Portugal	3	1878
Schweiz	5	1933
Spanien	1—7	1794—1905
U. S. A.	5—9	1863—1916

In Frankreich, Grossbritannien und Mexiko sind auch die Samen von Cucurbita maxima Duch. offizinell, in allen andern Ländern nur diejenigen von Cucurbita Pepo L. Großbritannien schaltete die Droge 1914 aus dem Arzneischatz aus, ebenso die U. S. A. 1925 und Frankreich 1937, wohl hauptsächlich unter dem Eindruck der Schlußfolgerungen von *Power & Salway* (1910). Die Liste ist zwar wohl nicht vollständig, doch scheint die Helvetica die einzige Pharmakopöe zu sein, die die Droge neu aufnahm.

Zusammenfassung und Auswertung der Literaturübersicht.

Die Forderungen, die heute an ein Arzneimittel gestellt werden, können in folgenden Punkten zusammengefasst werden:

1. Wirksamkeit
2. geringe Giftigkeit
3. Standardisierungsmöglichkeit d. h. Einstellung auf einen konstanten Wirkungswert durch chemische oder biologische Methoden.
4. Haltbarkeit
5. bequeme Darreichungsform.

1. Wirksamkeit. In vielen Fällen hielten frühere Angaben über die Wirksamkeit von Medikamenten exakten Untersuchungen nicht stand; beschriebene Erfolge wurden psychischen und andern Faktoren zugeschrieben. So wird die früher gerühmte harn- und schweisstreibende Wirkung vieler Drogen durch die Wirkung der grossen Mengen heissen Wassers, mit denen die Infuse zubereitet werden, erklärt.

Im Falle eines Bandwurmmittels jedoch, können die ausgezeichneten Erfolge so vieler, zum grossen Teil völlig voneinander unabhängiger Autoren wohl nur durch die Wirksamkeit des Mittels erklärt werden. Es muss zugegeben werden, dass vor Jahrhunderten Ärzte und Laien ebensogut wie heute imstande waren, den Abgang des Bandwurmes und seines Kopfes festzustellen. Es liegt kein Grund vor, das Urteil von 27 Autoren, die alle auf Grund ihrer eigenen günstigen Erfahrungen berichteten, dass der Gebrauch von Semen Cucurbitae als Bandwurmmittel „empfehlenswert", „stets ausgezeichnet", „unfehlbar" sei, anzuzweifeln. Dagegen darf natürlich das skeptische Urteil von Bérenger-Féraud (p. 24) und das vernichtende von Pover & Salway (p. 30) nicht vergessen werden. — Bei den beschriebenen Fällen handelt es sich um Taenia solium und Taenia saginata, in einem Falle werden jedoch auch Erfolge bei Ascaris lumbricoides (p. 21), in einem andern bei Taenia nana (p. 33) beschrieben.

2. Toxizität. Alle Autoren weisen auf die Harmlosigkeit des Mittels hin. Die einzige Stelle, in welcher auf Nebenwirkungen hingewiesen wird, findet sich bei Hamelin (27), der davon jedoch nur als „Einwand einiger Ärzte" spricht, mit deren Meinung er auf Grund eigener Erfahrungen nicht einig geht. Für die Harmlosigkeit der Kürbissamen spricht auch der Umstand, dass sie als Nahrungsmittel (vor allem in den Mittelmeerländern, dem Balkan, Russland, China,

Südstaaten der USA, Mittel- und Südamerika), sowie als Futtermittel für Haustiere (vgl. auch die Versuche von Steyn p. 40) weit verbreitet sind.

3. Standardisierungsmöglichkeit. Da die Natur der wirksamen Bestandteile unbekannt ist, ist eine chemische Wertbestimmung nicht möglich. Als Grundlagen für eine biologische Auswertung im Tierversuch können die Arbeiten von Sollmann (p. 34), Rath (p. 60), Neely & Davy (p. 39) und Krayer (p. 41) angesehen werden.

4. Haltbarkeit. Darüber können der Literatur keine genauen Angaben entnommen werden, da die genaue Bestimmung der Haltbarkeit eine Wertbestimmung voraussetzt. Immerhin empfehlen eine Anzahl Autoren die Verwendung frischer Samen.

5. Darreichungsform. Die Kürbiskerne können als solche genossen werden. Der Geschmack ist mandelähnlich, ölig, schwach süsslich, milde, schwach bitter. Jedoch ist dieser bittere Beigeschmack verschieden von demjenigen bitterer Mandeln oder anderer Amygdaleen-Kerne (Pfirsich etc.), und auch nicht auf amygdalinähnliche Glykoside zurückzuführen. Das „Knabbern" dieser Kerne scheint keine unangenehme Darreichungsform zu sein, wie der Autor bei zahlreichen Laboratoriumskameraden feststellen konnte. Eine weitere Darreichungsform ist das aus zerstampften Kernen mit Wasser, Milch, ev. auch Zucker, Honig, Gewürzen usw. hergestellte Mus. Auch dieses ist angenehm zu nehmen.

Die neuere Tendenz der Arzneimittelherstellung wendet sich jedoch immer mehr von den Drogen ab zu den galenischen oder chemischen Zubereitungen. Als galenische Zubereitungen wurden vorgeschlagen: der Fluidextrakt (p. 17), das extrahierte Harz (Wolff, p. 21), das extrahierte Oel (Minner, p. 23), das unter dem Namen „Cucumarin, Jungclaussen's Bandwurmmittel" in den Handel gebrachte Markenpräparat, das wohl ein gereinigtes Fluidextrakt darstellt (Ritter, p. 27.) Das letztere ausgenommen, über das jedoch auch ein ungünstiges Urteil vorliegt (Stefanowicz, p. 30), konnte sich keines dieser Präparate einbürgern.

Die gegenwärtige Verbreitung als Bandwurmmittel. Wie stark die Droge heute gebraucht wird, ist schwierig, festzustellen. In der wissenschaftlichen Medizin der Kulturstaaten scheint sie wenig verwendet zu werden. Der Umsatz des Drogenhandels ist nicht unbeträchtlich, doch ist nicht festzustellen, wieviel davon zu Nahrungs- und Fütterungszwecken verbraucht wird.

III. Experimenteller Teil.

Nach einem sorgfältigen Literaturstudium schien es klar, dass zur Isolierung des wirksamen Bestandteiles zwei Bedingungen erfüllt werden mussten:

1. Ausarbeitung einer passenden biologischen Bestimmungsmethode.
2. Auswahl einer hochwirksamen Droge.

Nach Erfüllung dieser Bedingungen sollte die Methode der biologischen Anreicherung, d. h. die stufenweise Reinigung der biologisch wirksamen Frak-

tion versucht werden, eine Methode, welche sich nicht nur in der Untersuchung von Pflanzendrogen, sondern besonders in den letzten Jahren auf dem Gebiete der Vitamine und Hormone bewährt hat.

Die Wahl einer passenden biologischen Bestimmungsmethode.

Bestimmungsmethoden für Wurmmittel können in vier Gruppen eingeteilt werden:

1. Der Versuch an dem mit dem Parasiten infizierten Träger, d. h. der direkte therapeutische Versuch.
2. Der Versuch an einem verschiedenen, mit einem ähnlichen Parasiten infizierten Träger; in unserm Falle der Versuch an kleinen Säugetieren, wie Hunden, Katzen, Mäusen.
3. In-vitro- Versuche an dem vom Träger entfernten Parasiten, d. h. rein toxikologische Versuche.
4. Toxikologische Versuche an verwandten Tieren.

Der Gebrauch der Methode der biologischen Anreicherung erfordert die biologische Kontrolle jeder einzelnen Stufe des Reinigungsprozesses. Für eine so grosse Zahl von Versuchen war eine rasche Methode, die nur wenig Material braucht, notwendig. Die Methode sollte auch wenigstens annähernd quantitativ sein.

Der erste Typ von Versuchen ist sicherlich der entscheidende. Aus offensichtlichen Gründen war dieser Weg jedoch nicht gangbar. Übrigens ist er nicht immer vollständig zuverlässig, da die Bedingungen beim menschlichen Patienten nicht gleichmässig zu kontrollieren sind. Deshalb erfordert dieser Weg ein grosses statistisches Material.

Was den zweiten Typ anbetrifft, reagieren Hunde und Katzen nicht in derselben Weise wie Menschen. Ihre Eingeweidewürmer haben oft einen eher symbiotischen Charakter, da die befallenen Tiere häufig unter ihnen nicht zu leiden scheinen. Übrigens ist es nicht so leicht, auch nur annähernd quantitative Resultate zu erhalten, da es sich um eine „entweder-oder" - Reaktion handelt. Wie im ersten Versuch haben wir es hier mit zwei „biologischen Reagenzien" zu tun, weshalb der Gebrauch einer grossen Zahl von Tieren notwendig wäre.

Versuche an den Parasiten in vitro haben den Nachteil, dass dieselben schwer anzuschaffen und zu halten sind; das Aufrechterhalten natürlicher Bedingungen ist schwierig, da sie gegenüber Temperatur- und Lichtwechsel sehr empfindlich sind. Es ist fast unmöglich, ihre natürliche physico-chemische Umgebung zu reproduzieren. Dies bezieht sich besonders auf den Bandwurm. Die Methode wurde bei Ascaris, hauptsächlich qualitativ von *Schröder* (125), *Straub* (126), und *Brüning* (127) gebraucht.

---

(125) Schröder H., Arch. exp. Path. Pharm., **19,** 291, 1885.
(126) Straub W., Ibid. **48,** 1, 1902.
(127) Brüning Zeitschr. exp. Path., **3,** 564, 1906.

Für den vierten Typ sind besonders Regenwürmer verwendet worden. Obwohl diese Methode der Spezifität entbehrt, schien dieselbe die einzige für diese Arbeit geeignete. Sie wurde schon für eine Anzahl Untersuchungen über Wurmmittel von *Straub* (126), *Trendelenburg* (128), *Sollmann* (93), *Neely* und *Davy* (111), *Pfister* (115) und *Rath* (60) gebraucht.

Sollmann (93) stellt fest, dass Regenwürmer in ihrer Empfindlichkeit gegen Wurmmittel den Eingeweidewürmern gleichen. Seine Untersuchungen zeigen, dass alle Anthelmintica für Regenwürmer giftig sind.

„Eine Substanz, die für diese Würmer nicht toxisch ist, ist deshalb kaum weiterer Versuche würdig; eine Substenz, die für Regenwürmer giftig ist, ist einer weitern Untersuchung seiner anthelmintischen Eignung würdig.

Selbstverständlich werden ausgedehnte Untersuchungen notwendig sein, bevor ihr Wert als klinisches Wurmmittel begründet ist, denn dieselbe fordert noch andere Bedingungen, wie die spezifische Wirkung auf menschliche Parasiten im Darmkanal und die Abwesenheit einer Gift- oder Reizwirkung auf den Patienten.

Es ist deshalb nicht möglich, die klinische Verwendbarkeit oder auch nur die klinische Wirksamkeit aus dem Toxititätsgrad für Regenwürmer abzuleiten, ausgenommen in dem Sinne, dass Stoffe, die für Regenwürmer in ziemlich hoher Verdünnung ungiftig sind, wahrscheinlich keine Wurmmittel sind, während solche, die auf Regenwürmer wirksam sind, klinisch wertvoll sein können, wenn die Bedingungen der Adsorbtion, Irritation und Giftigkeit günstig sind.

In einem Falle jedoch sollte die Giftigkeit für Regenwürmer und die klinische Wirksamkeit praktisch parallel sein; nämlich beim Vergleiche naher verwandter Substanzen, und noch viel mehr beim Vergleiche verschiedener Proben derselben Substanz. Zu diesem Zwecke ist der Regenwurmversuch theoretisch ebensogut wie der therapeutische Versuch an Menschen oder andern Säugetieren, und vom praktischen Standpunkt aus weitaus vorzuziehen. Die Wichtigkeit dieses Versuches wird illustriert durch die durch die Ergebnisse der Prüfung verschiedener Filix- und Pelletierinpräparate.

Schlussendlich ist der Versuch vom Standpunkte der Einfachheit der Technik und der Zugänglichkeit des Materials aus ideal."

Versuche an Regenwürmern.

Sechs Würmer (Spezies nicht bestimmt) wurden in 100 ccm Brunnenwasser gelegt. Sie blieben während mehr als einer Woche lebend und normal beweglich.

---

(128) Trendelenburg P., Arch. exp. Path. Pharm. **69**, 190, 1915.

Emulsionen von Kürbiskernen (Muster No. 1) wurden durch Verreiben der ganzen Samen in einem Mörser und portionenweises Zufügen von Wasser, zuerst nur in ganz kleinen Mengen, zubereitet.

Diese Emulsion war in einer Konzentration von 1% für vier Würmer nach etwa 20 Stunden tödlich, in einer Konzentration von 10% nach etwa 6 Std.

Diese Ergebnisse stimmen mit denjenigen von *Sollmann* (93) überein.

Versuche an Tubifex.

Während der warmen Jahreszeit war es schwierig, Regenwürmer längere Zeit im Laboratorium zu halten. Auf den Rat von Herrn Dr. Lehmann, am Zoologischen Institut der Universität Bern, wurden Versuche mit Tubifex rivulorum, einem kleinen Wurm (Länge ca. 1 cm), der wie der gewöhnliche Regenwurm Lumbricus terrestris zu der Abteilung Oligochaeta der Klasse Annelida gehört, unternommen; er lebt in Bächen und Seen der gemäßigten Zone der nördlichen Erdhälfte. Die Vorteile der Verwendung dieses Testtieres sind offensichtlich:

1. Es kann lange Zeit im fließenden Wasser aufbewahrt werden. Im Laboratorium blieb eine Probe, ohne daß sich ihre Reaktionsfähigkeit in merklicher Weise änderte, in einer Glasschale, deren Boden mit Seeschlamm bedeckt war und in welche Seewasser tropfte, während mehr als einem halben Jahr lebend. Wegen ihrem Sauerstoffbedarf ist fließendes Wasser notwendig.

2. Die für eine Auswertung notwendige Menge Lösung ist viel geringer als bei der Verwendung von Regenwürmern (mindestens 2 ccm).

3. Die Permeabilität der Epidermis dieser Tiere, die normalerweise im Wasser leben, ist wohl eher mit derjenigen von Eingeweideparasiten vergleichbar als diejenige der normalerweise nicht im Wasser lebenden Regenwürmer.

Um ihr allgemeines Verhalten gegenüber Bandwurmmitteln zu prüfen, wurden Versuche ähnlich denjenigen von Sollmann (1. c.) mit allen Bandwurmmitteln der Pharmacopoea Helvetica ausgeführt; nämlich mit Granatrinde, Farnwurzelextrakt, Kamala, Kosoblüten und Kürbissamen, sowie mit dem unter dem Namen „Cucumarin", Jungclaussens Bandwurmmittel, in den Handel kommenden Kürbiskernextrakt. Da deren therapeutische Dosen, das heißt ihre Giftigkeit für den Bandwurm in weiten Grenzen schwanken, wurden die Konzentrationen im Verhältnis zu den mittleren therapeutischen Dosen gewählt (1/100 der mittleren Dosis auf 5 ccm).

	Mittlere Dosis	Angewandte Konzentration
Cortex Granati	50 g	0,5 g/5ccm
Extract. Filicis conc.	0,6	0,006
Flos Koso	25	0,25
Kamala	12	0,12
Semen Cucurbitae	100	1,0
Cucumarin	20	0,2

Die verwendeten Drogen entsprachen in jeder Beziehung den Anforderungen der Pharmacopoea Helvetica V. Muster 1 der Kürbiskerne wurde verwendet. Die Form, in der die Drogen geprüft wurden, wurde entsprechend ihrer klinisch gebrauchten Form gewählt: Semen Cucurbitae als Samenemulsion, Granatrinde als Infus, Flos Koso und Kamala als wässrige Verreibungen, der Farnwurzelextrakt wurde in 0,5 ccm Olivenöl gelöst, sodann mit etwa Gummi arabicum und Wasser in kleinen Portionen ad 5 ccm emulgiert. In allen Versuchen wurde Brunnenwasser verwendet, da sich zeigte, daß destilliertes Wasser auf Tubifex schädigend wirkt.

Als Kontrollversuche wurde eine 20%ige Emulsion von süßen Mandeln und eine Olivenöl-Gummi-arabicum-Emulsion geprüft.

Für jeden Versuch wurden 6 Würmer in ein 5 ccm Versuchslösung enthaltendes Uhrenglas gebracht.

Alle Bandwurmmittel töteten Tubifex innert 50 bis 130 Minuten. In den Kontrollgläsern waren die Würmer nach 24 Stunden noch lebend.

Die Wirkung dieser Bandwurmmittel ist ähnlich derjenigen auf Regenwürmer, in der erwähnten Konzentration erzeugen sie zuerst stark erhöhte Bewegung. Dieses Exzitationsstadium dauert 2 bis 5 Minuten. Darauf werden die Bewegungen langsamer und hören nach 30 bis 40 Minuten vollständig auf. Wenn sie mit einem Glasstab oder Draht berührt werden, zeigen sich noch während weitern 20 bis 50 Minuten schwache Bewegungen. Auch nachdem diese vollständig aufgehört haben, erholen sich die Würmer oft, nachdem sie in frisches Wasser gebracht wurden. Um die genaue Zeit des Todes festzustellen, wird eine größere Anzahl Tiere (10 bis 15) verwendet; nachdem alle Bewegungen aufgehört haben werden sie nacheinander in Abständen von 5 Minuten in frisches Wasser gebracht und beobachtet, ob eine Erholung stattfindet oder nicht.

Es bestehen individuelle Unterschiede von etwa — 25%, d. h., wenn die mittlere Tödlichkeitszeit 60 Minuten beträgt, sterben einzelne Würmer nach etwa 45 Minuten und andere nach 75 Minuten. Es wurde beobachtet, daß kleinere Individuen im allgemeinen rascher reagieren; dies ist jedoch keine allgemein gültige Regel. Wohl der einzige Weg, diese individuellen Unterschiede auszuschalten, ist der Gebrauch einer größern Zahl von Versuchtieren. Es mag auch ein geringer jahreszeitlicher Unterschied bestehen, dieser Faktor wurde nicht bestimmt. Wie bei jedem Tierversuch müssen diese Begrenzungen jedoch berücksichtigt werden.

Um bei der Aufarbeitung der Kürbissamen weitgehend von den durch das Tierexperiment bedingten Unzulänglichkeiten unabhängig zu werden, wurden stets gleichzeitig mit der Prüfung der Extrakte Kontrollversuche mit der Samenemulsion der Ausgangsdroge mit Würmern derselben Herkunft und unter denselben äußern Bedingungen (Temperatur etc.) gemacht. So konnten vergleichbare Resultate zwischen Droge und Extrakt gewonnen werden.

Biologische Auswertung von Kürbissamen verschiedener Herkunft.

Nr.	Lieferant	Herkunft	Bezeichnung	Jahrgang	Datum der Untersuchung	20%ige Emulsion der Kerne wirkt tödlich auf Tubifex innert:
1	S	Südfrankreich	Semen Cucurbitae	1935	V. 36	60-90 Min.
2	B	Ungarn	do.	do.	do.	ca. 90 Min.
3	B	do.	do.	do.	do.	do.
4	B	Italien	do.	do.	do.	ca. 80 Min.
5	B	Frankreich	do.	do.	do.	ca. 90 Min.
6	S	Italien	do.	do.	do.	ca. 90 Min.
7	GP	Schweiz (Bern)	do.	do.	do.	mehr als 24 h
8	S	Frankreich	Semen Cucurbitae excorticatum	do.	VII. 36	ca. 100 Min.
9	S	Deutschland	Semen Cucurbitae	do.	VII. 36	4 bis 6 h
10	PD	USA (Detroit)	Pepo U. S. P. 9	?	I. 37	mehr als 16 h
11	S	Frankreich	Semen Cucurbitae excorticatum	1936	I. 37	ca. 120 Min.
12	F	USA (Detroit)	Pumpkin. Sugar or New England pie	do.	IV. 37	mehr als 12 h
13	F	do.	Pumpkin. California field	do.	do.	do.
14	F	do.	Pumpkin. Green striped, Cushaw	do.	do.	do.
15	F	do.	Sweet cheese or Kentucky field	do.	do.	do.
16	F	do.	Pumpkin. Large yellow	do.	do.	do.
17	F	do.	Pumpkin. Pie	do.	do.	do.
18	F	do.	Pumpkin. Mamoth			
19 bis 23	DH	USA (Madison, Wis.)	Cucurbita, Pepo, king verschiedene Varietäten	do.	do.	do.
24	H	?	Pepo U. S. P. 9	1936	XI. 36	do.
25	S	Frankreich	Semen Cucurbitae	?	V. 37	mehr als 6 h
26	S	do.	do.	1936	VI. 37	ca. 120 Min.
27	B	Frankreich	do.	1936	VIII. 37	ca. 130 Min.
28	B	Italien	do.	1937	V. 38	ca. 120 Min.
29		Frankreich (Marseille)	Semences de cour. décoritiquées	1937	V. 38	ca. 120 Min.
30		do.	do.	1937	VI. 38	ca. 110 Min.
31		do.	do.	1938	VII. 38	ca. 110 Min.
					XI. 38	ca. 100 Min.

Biologische Auswertung von Kürbissamen verschiedener Herkunft.

31 verschiedene Proben wurden untersucht. 18 stammten aus dem Drogenhandel, 6 aus Gärten von Universitätsinstituten, 7 aus Samenhandlungen. Von den 18 Proben von Drogenhandlungen waren 15 (Nr. 1 bis 6, 8, 11, 25 bis 31) hoch wirksam, das heisst eine 20%ige Emulsion dieser Samen wirkte für Tubifex innert weniger als 130 Minuten tödlich.

Alle diese hochwirksamen Proben waren weniger als ein Jahr alt und stammten aus südlichen Ländern. Die weniger wirksamen Proben (Nr. 10 und 24) waren von unbestimmtem Alter oder stammten aus gemässigten Zonen (Schweiz, Deutschland, Nordstaaten der U. S. A.) (Nr. 7, 9, 10, 12 bis 24).

Zwischen wirksamen und unwirksamen Drogen war kein pharmakognostischer Unterschied erkennbar, alle entsprachen mikro- und makroskopisch den in der Pharmacopoea Helvetica V und in andern Arzneibüchern und Lehrbüchern der Pharmakognosie enthaltenen Beschreibungen.

Diese Versuche sind im Einklang mit verschiedenen Autoren, die beobachteten, dass nur frische Kürbissamen aus südlichen Gegenden als Bandwurmmittel wirksam sind. Jedoch handelt es sich nicht, wie Slop von Cadenberg (67) angibt, um einen mangelnden Reifezustand der Kürbissamen aus gemässigten Zonen, da sich auch aus unwirksamen Samen vollkommene Pflanzen entwickeln, wie Aussatversuche mit den Proben 7 und 19 bis 23, die in den Universitätsgärten von Bern und Madison, Wisconsin, U. S. A. durchgeführt wurden, ergaben.

Enthülste Samen (Nr. 8, 11) schienen weniger wirksam zu sein als nicht enthülste gleichen Ursprungs (1, 5). Für diese Tatsache sind zwei Erklärungen möglich:

1. Die Samen verderben, wenn sie der Luft ausgesetzt sind;
2. Der wirksame Bestandteil befindet sich in der äussern, lederartigen, weisslichen Schicht der Samenschale.

Die erste Erklärung wird von Martin (39) vertreten, die letztere z. B. in Mercks Manual (108).

Die Frage liess sich durch getrennte Prüfung der Schalen und der Embryonen entscheiden.

In welchem Teil der Samen liegt der wirksame Bestandteil?

10 g Kürbis-Samen (Muster 1) wurden in folgende drei Teile zerlegt, die einzeln gewogen wurden:

1. Schalen (weisslicher äusserer Teil der Samenhülle): 2,42 g;
2. Membran (grünlicher innerer Teil der Samenhülle): 0,65 g;
3. Embryo (Hypocotyl und Cotyledonen): 6,92 g.

Der zehnte Teil jeder Fraktion (entsprechend 1 g der Gesamtdroge) wurde mit je 5 ccm Brunnenwasser verrieben und an Tubifex geprüft.

In dem Uhrglas, das die Verreibung der Schalen enthielt, lebten die Würmer nach 24 Stunden noch, die Verreibung der Membranen (0,065 g / 5 ccm)

tötet sie nach etwa 2 Stunden, die Verreibung (Emulsion) der Embryonen (0,692 g / 5 ccm) nach $3^1/_2$ Stunden.

Die Unwirksamkeit der Schalen kann durch die Abwesenheit wirksamer Bestandteile erklärt werden, aber auch durch die Annahme, dass der wirksame Bestandteil wasserunlöslich und öllöslich sei und wegen Abwesenheit von Öl in den Schalen nicht zur Wirkung gelange.

Um dies zu prüfen, wurde die gleiche Menge Schale mit 0,5 ccm Olivenöl verrieben und mit 0,5 g Gummi-Arabicum und 4,5 ccm Brunnenwasser emulgiert. Diese Emulsion war ebenso unwirksam als die wässrige Verreibung. In der Schale ist also keine wirksame Substanz vorhanden.

Um zu untersuchen, ob die lösende Wirkung des fetten Öles überhaupt einen Einfluss auf die Wirkung habe, wurde ein analoger Versuch mit der isolierten Membran (Teil 2) ausgeführt. Ebenso wie beim Versuch mit den Schalen wurde gefunden, dass die Wirksamkeit der Membran nach Verreiben mit Olivenöl und Emulgieren mit Gummi-Arabicum dieselbe war, wie diejenige einer wässrigen Verreibung gleicher Konzentration.

Aus den Versuchen mit der Membran und dem Embryo zeigte sich, dass wirksamer Stoff in beiden vorhanden ist, in der ersteren jedoch in grösserer Mengen

Um das Verhältnis der Wirksamkeit der Membran und des Embryos herauszufinden, wurden konzentriertere Verreibungen geprüft. Es zeigte sich, dass eine Emulsion des Embryos, enthaltend 2 g in 5 ccm und eine Verreibung von 0,1 g Membran in 5 ccm Brunnenwasser gleich stark wirksam waren. Also ist die Membran zwanzigmal so wirksam als die gleiche Gewichtsmenge des Embryos. Die Wirkung der Membran beträgt 2/3 der Gesamtwirkung der Droge, diejenige des Embryos 1/3, die Schalen sind unwirksam.

Untersuchungen über die Haltbarkeit des wirksamen Bestandteiles.

Bevor die Reindarstellung des wirksamen Bestandteiles versucht werden konnte, war es notwendig, zu wissen, ob der letztere sehr empfindlich gegenüber Hitze, Licht und Sauerstoff ist

1. Hitze.

Fünf Proben von 5 ccm einer 20%igen Samenemulsion, mit Brunnenwasser zubereitet wurden auf dem Dampfbad während 30 Minuten, einer, zwei, fünf und 8 Stunden erhitzt. Das durch Verdampfen verlorene Wasser wurde durch destilliertes Wasser ersetzt.

Jede Probe wurde darauf an Tubifex in gewohnter Weise geprüft. Die ersten drei Proben waren ungefähr ebenso wirksam wie die nicht erhitzte Vergleichsprobe, während die zwei letzten Proben erst nach längerer Zeit für Tubifex tödlich wirkten (2 bis 3 und 3 bis 5 Stunden). Dies zeigt, daß die Wirksamkeit erst beim Erhitzen der Emulsion auf 100° während mehr als 2 Stunden geschwächt wird.

2. Licht.

3 Proben von je 5 ccm Kürbissamenemulsion wurden in Uhrengläsern direktem Sonnenlicht ausgesetzt, während je einer halben, einer und 2 Stunden. Die verdampfte Flüßigkeit wurde durch destilliertes Wasser ersetzt. An Tubifex geprüft zeigte sich kein Unterschied in der Wirkung der bestrahlten und nicht bestrahlten Emulsion. Aehnliche Resultate wurden erzielt beim Bestrahlen der Emulsionen mit der analytischen Hanauer Quarzlampe.

3. Sauerstoff.

Durch zwei Proben der Emulsion wurde ein Sauerstoffstrom geleitet während je einer und vier Stunden. Der Versuch wurde bei Wasserbad-Temperatur wiederholt. In keinem Falle konnte eine Schwächung der Wirksamkeit festgegestellt werden.

Diese Versuche scheinen zu zeigen, daß der wirksame Bestandteil diesen Einflüssen gegenüber verhältnismäßig widerstandsfähig ist. Immerhin wurde es für besser gehalten, möglichst schonende Extraktionsmethoden anzuwenden und alle Eindampfungen im Vakum vorzunehmen.

Ist die wirksame Substanz flüchtig?

Pfister (115) hatte ein wirksames Dampfdestillat erhalten. Sein Versuch wurde wie folgt wiederholt:

40 Gramm Droge wurden mit 100 ccm Wasser verrieben und der Dampfdestillation unterworfen bis 200 ccm Destillat erhalten wurde. Das Destillat (5 ccm entsprechend einem Gramm Droge) wurde mit der Tubifix-Methode geprüft, zeigte jedoch keine Wirksamkeit, d. h. die Würmer waren nach 24 Stunden immer noch lebend. Der Destillationsrückstand zeigte jedoch etwa die gleiche Wirksamkeit wie eine Emulsion von 1 Gramm der Ausgangsdroge in 5 ccm. Der Versuch wurde mit dem gleichen Ergebnis wiederholt.

Dies widerspricht den Ergebnissen von Pfister. Es ist möglich, daß zwischen den südamerikanischen Samen, die er verwendete, und den französischen, die hier gebraucht wurden, ein Unterschied besteht. Da anderseits Pfister selbst schreibt, er habe nur einmal ein deutlich positives Resultat erhalten, das er nicht in gleicher Weise wiederholen konnte, ist auch ein Versuchsfehler auf seiner Seite möglich.

Das Destillat zeigte den charakteristischen Geruch der Droge, ätherisches Öl war jedoch nicht, oder dann nur in so geringen Mengen vorhanden, daß es weder durch Ausschütteln mit Aether und Chloroform noch durch Aussalzen gewonnen werden konnte.

Untersuchungen über das geeignetste Lösungsmittel zur Extraktion des wirksamen Bestandteils.

Aus der Literatur konnte keine eindeutige Auskunft über das zur Extraktion des wirksamen Bestandteils am besten geeignete Lösungsmittel gewonnen werden. Das gepreßte und das extrahierte Öl, Lösungen in verdünntem Alkohol

(Fluid-Extrakte), heisse wässerige Auszüge (Infusionen) werden als wirksam beschrieben.

Deshalb wurde die Dragendorff'sche Methode der Drogen-Extraktion mit organischen Lösungsmitteln gewählt, um dann die wirksame Fraktion zur weiteren Reinigung auswählen zu können.

1. Petroleum-Aether.

50 Gramm gepulverter Samen wurden im Soxleth-Apparat mit Petroleum-Aether ausgezogen. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. 16,5 Gramm (= 33%) eines rötlichen, grünlich fluoreszierenden Öls wurden gewonnen. Das Öl selbst war sehr wirksam, eine Gummi-arabicum-Emulsion von 0,7 Gramm Öl in 5 ccm Brunnenwasser tötete Tubifex in etwa $1^1/_2$ Stunden. Dies stimmte gut überein mit der Wirksamkeit der Samen-Emulsion der gleichen Stärke, d. h. enthaltend 2 Gramm Samen in 5 ccm. Die extrahierte Droge war unwirksam: 2 Gramm mit 5 ccm Wasser verrieben wirkten während 24 Stunden nicht auf Tubifex. Ebenso war eine mit 1,3 Gramm extrahiertem Samen und 0,7 Gramm Olivenöl und etwas Gummi-arabicum zubereitete Emulsion unwirksam.

Dies zeigt, dass Petroleum-Äther das Öl mit der wirksamen Substanz auszieht. Es wurde versucht, die letztere aus der Petroleum-Äther-Lösung auszuschütteln. Wasser und Alkohol wurden zu diesem Zwecke verwendet. Es konnen jedoch keine befriedigenden Ergebnisse erzielt werden, da das Wasser dicke Emulsionen mit dem Öl und mit der Petrol-Äther-Lösung bildete, die weder durch das Hinzufügen von mehr Wasser noch durch Zentrifugieren sich trennten. Alkohol löste, zusammen mit einer braunen Substanz einen Teil des Öles. Bevor die Verseifung des Petroläther-Extraktes versucht wurde, schien es günstiger, geeignetere Lösungsmittel zu finden.

2. Äther.

Dieselbe Extraktion wurde mit Äther ausgeführt. Das Ergebnis war 16,8 Gramm (= 33,6%) eines ähnlichen Öles. Versuche an Tubifex und Ausschüttlungs-Versuche mit Alkohol und Wasser führten zu denselben Ergebnissen wie oben.

3. Alkohol.

20 Gramm Samen wurden mit 100 ccm 95%igem Alkohol mazeriert. Das Lösungsmittel wurde auf dem Dampfbad unter vermindertem Druck entfernt. 3,0 Gramm eines braunen, öligen Rückstandes blieben zurück (15%). Dieser Rückstand war teilweise in Wasser löslich. 0,15 Gramm desselben, in 5 ccm Brunnenwasser gelöst wirkten sowohl als Verreibung, als auch als Emulsion für Tubifex in 75 Minuten tötlich. Dies, und die Tatsache, dass die extrahierten Samen vollständig unwirksam waren, zeigen, dass Alkohol die wirksame Substanz quantitativ auszieht.

4. Wasser.

Mazerationen der gepulverten Droge in Wasser erzeugten eine in Tubi-

fex-Versuch wirksame Emulsion. Durch Filtrieren und Zentrifugieren konnte dieselbe nicht getrennt werden, wohl aber durch Zufügen von Alkohol.

5. Verdünnter Alkohol.

Es wurde angenommen, dass dieses Lösungsmittel Emulsionsbildungen verhüten würde, und anderseits das fette Öl weniger lösen würde als Wasser und konzentrierter Alkohol. Dies bewahrheitete sich. Es wurden Versuche angestellt mit Konzentrationen von 25, 50 und 75%. 20 Gramm Droge wurden mit 100 ccm verdünnten Alkohols obiger Konzentrationen mazeriert. Die Verdampfungsrückstände waren 1,8, 1,6 und 1,6 Gramm. Die niederste Konzentration löste etwas schleimiges Material auf. Die beiden letzteren Rückstände wurden an Tubifex geprüft in Konzentrazionen von je 0,16 Gramm in 5 ccm.

Beide töteten Tubifex in etwa 100 Minuten. Dies bedeutet, daß sie nicht die volle Wirksamkeit der entsprechenden Menge (2 g) Droge darstellen. In einem andern Versuch wurde die Mazerationsmethode durch die Perkolation ersetzt. 20 Gramm gepulverte Droge wurden in einen konischen Glasperkolator eingefüllt und mit 50%igem Alkohol extrahiert. Nachdem 200 ccm dieses Lösungsmittels durchgelaufen waren, war die Droge erschöpft, d. h. das Perkolat war farblos und das Verdampfen von 1 ccm desselben zeigte keinen Rückstand mehr. Das Perkolat wurde unter vermindertem Druck verdampft. Ein brauner schwach klebriger Rückstand von 2,1 Gramm blieb übrig. Er zeigte die volle Wirksamkeit im Tubifex-Versuch wie die entsprechende Menge Drogenpulver.

Gewinnung der wirksamen Substanz durch Pressung.*)

5 kg der Droge wurden zu gleichen Teilen kalt und warm gepreßt, bei einem Druck von 300 atm. Die Temperatur der Kaltpressung war 24°, diejenige der Heißpressung 50—60°. Da bei der Pressung sowohl beim Öl als auch beim Preßrückstand kleine Verluste entstanden, wurde das prozentuelle Ergebnis auf Grund der Ölbestimmung in der Ausgangsdroge und im Rückstand vorgenommen.

Die Ölbestimmungen wurden durch Extraktion der gemahlenen Samen, beziehungsweise der Preßrückstände im Soxlethapparat mittels Petroläther vorgenommen.

Das Ergebnis der Ölbestimmungen, berechnet auf die enthülsten Samen war folgendes:

Öl im Kürbissamen	46,7%
Öl im Rückstand, kalt gepreßt	32,7%
Öl im Rückstand, warm gepreßt	23,7%

Beim Kaltpressen wurden also 30,0%, beim Warmpressen 50,7% des vorhandenen Öls gewonnen. Nach Angabe der die Pressung ausführenden Firma

*) Die Preßung wurde in freundlicher Weise von den „ASTRA" Fett- und Oelwerken A.-G. in Steffisburg durchgeführt. Es sei ihnen, insbesondere ihrem Herrn Dr. Schüpbach auch an dieser Stelle der beste Dank für ihr Entgegenkommen ausgesprochen.

würde sich durch Pressen größerer Mengen auf großen Pressen die Ausbeute noch wesentlich verbessern lassen.

Das gepreßte Öl und die Preßrückstände wurden als Samen- bezw. als Ölemulsion in ihrer Wirkung auf Tubifex geprüft. Das Ergebnis war folgendes:

1. Öl. Die Tödlichkeitszeiten für Tubifex betrugen für das warm gepreßte Öl: ca. $2^1/_2$ bis 3 Stunden, für das kalt gepreßte Öl: ca. 3 bis $3^1/_2$ Std. In einer Vergleichsprobe mit Olivenöl P. H. V. blieben die Würmer während 12 Stunden lebend. Angewandt wurde je eine 10%ige Ölemulsion, entsprechend einer 20% Samenemulsion.

2. Der Preßrückstand. Dieser wurde als 15%ige Samenemulsion für die Warmpressung und als 17%ige Samenemulsion für die Kaltpressung, entsprechend einer 20%igen Emulsion der Ausgangsdroge geprüft. Die Resultate waren: 100 bis 120 Minuten für die Kaltpressung, 120 bis 150 Minuten für die Warmpressung.

Es ist zu bemerken, daß das oben geprüfte Öl in ganz gefüllten, mit schwarzem Papier umwickelten Flaschen aufbewahrt war. Öl, das einige Zeit der Luft und dem Licht ausgesetzt war, wirkte auf Tubifex viel stärker. Es ist bekannt, daß Kürbissamenöl zu den halbtrocknenden Oelen gehört. Während frisches Oel einen süßlich-öligen, leicht bitteren, aber angenehmen Geschmack hat, erlangt Oel, das der Luft und dem Licht ausgesetzt wurde, rasch einen ranzigkratzenden Geschmack und zeigt die Verdorbenheitsreaktionen ranziger Oele. Dass die entstandenen Ranziditätsstoffe die biologische Prüfung beeinflußen ist verständlich.

Wie die erwähnten Prüfresultate mit Tubifex zeigen, ist die Pressung ein ungeeignetes Mittel zur quantitativen Extraktion des wirksamen Bestandteiles. Ein kleiner Teil der wirksamen Substanz beziehungsweise Substanzen gehen zwar in das Oel über, jedoch ist die Menge wirksamen Stoffes der Menge ausgepreßten Oeles nicht proportional; bei der Warmpressung wird beispielshalber die Hälfte des Oels gewonnen, jedoch nicht die Hälfte des wirksamen Stoffes. Hier mögen Adsorptionserscheinungen an das Preßgut mitwirken.

Die Extraktion von 2500 g Droge.

Die Vorversuche hatten gezeigt, daß 50%iger Alkohol ein günstiges Extraktionsmittel ist, er zieht den wirksamen Bestandteil quantitativ und verhältnismäßig frei von einem Teil der begleitenden Samenbestandteile wie Proteinstoffe, Fette und Schleimstoffe aus. Als Extraktionsverfahren wurde die Perkolation gewählt.

2500 g der Droge Nr. 1 wurde mit derselben Menge 50%igem Alkohol befeuchtet und perkoliert bis 1 ccm Perkolat nach dem Verdampfen im Uhrglas keinen Rückstand mehr ergab. Es wurde 24 l Perkolat erhalten, die unter vermindertem Druck bei einer Temperatur von weniger als 35° C. eingedampft wurden.

264 g Trockenrückstand wurden so erhalten. Wie bei den Vorversuchen war es eine braune, harzig-zähe, fettige Masse von angenehmem, an Fleischex-

trakt erinnerndem Geruch und aromatischem, leicht bitterem Geschmack. Bei der Prüfung an Tubifex erwies sich die 1%ige bräunlich-trübe Aufschwemmung in Brunnenwasser als ebenso wirkam wie die 10%ige Samenemulsion der Ausgangsdroge, während eine 20%ige Verreibung der extrahierten Droge unwirksam war. Der wirksame Anteil war also quantitativ ausgezogen.

Fraktionierung des Trockenextraktes.

20 g des wie oben erwähnt erhaltenen Trockenextraktes wurden nacheinander mit Petroläther, Aether, Chloroform, Aethylazetat, n-Butyalkohol, Aethylalkohol, Azeton, Methylalkohol und Wasser zerlegt. Da die Extraktion im Soxlethapparat wegen der zähen Konsistenz des Extraktes nicht befriedigte, auch nachdem dasselbe mit Sand oder Sägemehl vermischt worden war, wurde das Extrakt in der Reibschale mit 40 g Sand durchgearbeitet und sukzessive mit Mengen von je 10 ccm Lösungsmittel verrieben, bis jedes der Lösungsmittel nichts mehr aufnahm. Die erhaltenen Lösungen wurden filtriert und unter vermindertem Druck zur Trockne verdampft.

Das Ergebnis war wie folgt:

1. Petroläther	5,3 g	26,5%
2. Aether	0,1	0,5
3. Chloroform	1,0	5,0
4. Aetylazetat	0,2	1,0
5. n-Butylalkohol	0,6	3,0
6. Aethalalkahol	10,2	51,0
7. Azethon	0,2	1,0
8. Metylalkohol	0,9	4,5
9. Wasser	1,5	7,5

Jede Fraktion wurde am Tubifexversuch geprüft. Da die ersten 3 Fraktionen in Wasser unlöslich waren, wurden sie in Olivenöl gelöst und unter Zugabe von Gummi arabicum mit Wasser emulgiert. Da die 20 g Trockenextrakt 200 g Droge entsprechen, wurde, um jede Fraktion mit einer Emulsion von 2 g Samen in 5 ccm Brunnenwasser vergleichen zu können, 1/100 jeder Fraktion in 5 ccm Brunnenwasser aufgeschwemmt oder zu 5 ccm Emulsion verarbeitet.

Die Aethylalkohol-Fraktion war die einzige wirksame, sie wirkte auf Tubifex innert etwa 75 Minuten tödlich. Alle andern Fraktionen waren vollständig wirkungslos.

Die Frage wurde gestellt, ob die starke Wirksamkeit der Aethylalkohol-Fraktion auf ihre hohe Konzentration zurückzuwirken sei. Deshalb wurden, nachdem eine größere Menge des Trockenextraktes in gleicher Weise durch die obigen Lösungsmittel aufgearbeitet worden war, alle Fraktionen in einer Konzentration von 0,1 g auf 5 ccm an Tubifex geprüft. Es zeigte sich, dass die Aethylalkoholfraktion noch stets die weitaus wirksamste war, nur die Butylalkoholfraktion tötete Tubifex ebenfalls in etwa 4 Stunden. Die übrigen Fraktionen waren innert 24 Stunden unwirksam.

Die Aetylalkohol-Fraktion
ist eine braune, zähe, klebrige Masse, löslich in Alkohol und in Wasser. Die wässrige Lösung ist leicht trübe, diese Trübung bleibt auch nach der Filtration durch gehärtetes Filtrierpapier bestehen. Sie ist unlöslich in Aether, Petroläther und Chloroform. Kristallisationsversuche aus Wasser, Alkohol und verdünntem Alkohol verschiedener Konzentration unter den verschiedensten Bedingungen mißlangen. Es wurden folgende Versuche vorgenommen:

Prüfung auf Schwefel. Eine Probe wurde mit metallischem Natrium erhitzt, in Wasser aufgenommen, mit Essigsäure angesäuert; die Abwesenheit eines Niederschlages mit Bleiazetat zeigte die Abwesenheit von Schwefel an.

Prüfung auf Stickstoff. Diese wurde nach Kamm (129) durchgeführt. Sie war positiv.

Alkaloidreagenzien. In schwachsaurer Lösung ergaben Mayer's Reagens, Jod-Kaliumjodidlösung einen schwachen, Phosphor-Wolframsäure einen stärkern Niederschlag. Da diese Reaktionen nicht nur mit Alkaloiden, sonden auch mit Aminosäuren und Proteinen positiv ausfallen, wurde eine Probe der Fraktion in schwacher Salzsäurelösung gelöst, filtriert, alkalisch gemacht und mit Chloroform und Äther ausgeschüttelt. Es blieb nach dem Verdampfen ein sehr geringer Rückstand, der nach Auflösung und Ansäuern mit den obigen Alkaloidreagenzien keine Reaktion mehr ergab.

Fehling's Reagens wurde durch eine wässrige Lösung der Fraktion sehr schwach reduziert. Nach Erhitzen auf den Siedepunkt während einigen Minuten trat stärkere Reduktion ein.

Bleiazetat- und Bleisubazetatlösung erzeugten einen hellbraunen Niederschlag.

Bariumhydroxdlösung ergab einen braunen Niederschlag. Die Lösung blieb jedoch braun, ebenso wie bei den beiden vorerwähnten Versuchen.

Azetonfällung. Einer gesättigten Lösung in 50 %igem Alkohol wurde Azeton zugegeben. Es entstand eine hellbraune Fällung. Azeton wurde weiter tropfenweise zugefügt, bis nichts mehr ausgefällt wurde. Dies erforderte etwa zwei Volumteile auf einen Volumteil der gesättigten Lösung. Durch Kühlung in der Eis-Kochsalzmischung wurde die Fällung stärker; der Niederschlag wurde filtriert und ausgewaschen, das Filtrat unter vermindertem Druck zur Trockne verdampft. Im Niederschlag waren etwa 60 %, im Filtrat 40 % der aufgelösten Fraktion enthalten. Beide Teile wurden in Konzentrationen von 1 und 5 % an Tubifex geprüft, doch war ein Unterschied in der Wirksamkeit nicht festzustellen.

Bis hieher war die Fraktionierung mit neutralen Lösungsmitteln versucht worden, um sowohl eine mögliche Zersetzung der wirksamen Substanz als auch die Beeinflussung des Tierversuches durch etwa verbleibende Spuren von Säuren, Alkalien oder Schwermetallsalzen zu vermeiden.
Da jedoch die Azetonfällung keinen Weg zur weitern Reinigung des wirksamen Bestandteiles zeigte, wurde die letztere durch Fällung mit Bleiazetat und Bariumhydroxyd versucht.

Versuche mit Bleiazetat.

1 g der Äthylalkohol-Fraktion wurde in 20 ccm 50%igen Alkohols aufgelöst und 5%ige Bleiazetatlösung zugefügt bis die Fällung vollständig war (ca. 3 ccm). Die Lösung wurde filtriert, der Niederschlag gewaschen und in 25 ccm Wasser aufgeschwemmt. Durch diese Aufschwemmung wurde Schwefelwasserstoff geleitet und der Niederschlag von Bleisulfid durch Filtration entfernt und gewaschen. Um den Alkohol, den Schwefelwasserstoff und die Essigsäure zu entfernen wurde die Lösung verdampft. Es blieb ein Rückstand von 0,2 g zurück, der in Wasser fast unlöslich war. 0,02 g (entsprechend 0,1 g der Aetylalkohol-Fraktion oder 2 g der Droge) waren sowohl als Verreibung und als Emulsion in 5 ccm Brunnenwasser im Tubifexversuch innert 24 Stunden unwirksam. Dies zeigt, daß die wirksame Substanz durch Bleiazetat nicht gefällt wird.

Das Filtrat, d. h. die Lösung der durch Bleiazetat nicht gefällten Stoffe wurde wie oben vom Blei befreit und zur Trockne verdampft. Es blieb ein Rückstand von 0,7 g. 00,7 g dieses Rückstandes, in 5 ccm Brunnenwasser aufgelöst (entsprechend 2 g der Ausgangsdroge) töteten Tubifex innert 3 bis 4 Std. Dies zeigt, daß die wirksame Substanz durch Bleiazetat nicht gefällt, aber doch in ihrer Wirkung durch diese Behandlung geschwächt wird, was wohl auf das Erhitzen in Gegenwart von Essigsäure zurückzuführen ist.

Versuche mit Bariumhydroxyd.

Zuerst mußte die Frage abgeklärt werden, wie das Bariumjon, das auch in Spuren für Tubifex giftig ist, vollständig entfernt werden konnte. Es zeigte sich, daß eine Bariumhydroxydlösung, durch die Kohlendioxyd geleitet wurde, infolge der schwachen Löslichkeit des Bariumkarbonats im Wasser für Tubifex noch stark toxisch war. Diese Tatsache erklärte wohl auch die von Neely und Davy (111) beobachtete „stärkere Wirkung" eines Kürbissamenextraktes, dessen Lösung mit verdünnter Schwefelsäure erhitzt wurde, worauf der Ueberschuß der Säure mit Bariumkarbonat „entfernt" wurde. Diese stärkere Wirkung ist sicherlich auf Spuren von gelöstem Bariumkarbonat zurückzuführen.

Durch genaue Neutralisation mit Schwefelsäure gelang jedoch die vollständige Entfernung des Bariums in den Extraktlösungen. Ein Schwefelsäureüberschuß kann durch Titration einer Paralellprobe mit Phenolphthalein oder durch Entfernung mit Calciumcarbonat vermieden werden. Beide Verfahren ergeben Lösungen, die für Tubifex völlig unschädlich sind.

1 gr der Aethyl-Alkohol-Fraktion wurde in 20 ccm Wasser aufgelöst. Es wurde Bariumhydroxydlösung (5%) zugegeben, bis die Fällung vollständig war. Die Lösung wurde filtriert, mit verdünnter Schwefelsäure versetzt bis zur sauren Reaktion, der Ueberschuß an Schwefelsäure mit Kalziumkarbonat neutralisiert. 2 ccm dieser Lösung wurden mit Brunnenwasser auf 5 ccm ergänzt (entsprechend einer Verreibung von 2 g Droge in 5 ccm) und am Tubifex-Versuch geprüft. Die Lösung war innert etwa 70 Minuten für Tubifex tödlich, was beweist, daß die gesamte wirksame Substanz im Filtrat blieb.

Der durch Bariumhydroxid erzeugte Niederschlag wurde mit verdünnter Schwefeläure in leichtem Ueberschuß behandelt und filtriert, der Niederschlag von Bariumsulfat mit Wasser und Alkohol ausgewaschen, das Filtrat mit Kalziumkarbonat neutralisiert und zur Trockne verdampft. Es blieb ein Rückstand von 0,3 gr, der nur teilweise in Wasser löslich war. Am Tubifex-Versuch geprüft war er unwirksam. Er schien Fettsäuren und etwas Kohlehydrat zu enthalten.

Das Filtrat gab mit Bleiazetatlösung keinen Niederschlag mehr. Dies zeigt, daß Bariumhydroxyd alle Stoffe, die von Bleiazetat niedergeschlagen werden, ebenfalls fällt. Durch diese Methode werden etwa 30% unwirksame Begleitstoffe entfernt.

Die gereinigte Aethylalkohol-Fraktion.

Außer ihrer bessern Löslichkeit in Wasser und der Tatsache, daß sie keinen Niederschlag mit Bariumhydroxyd und Bleiazetat und -subazetat mehr gab, gab sie die gleichen Reaktionen wie die nicht gereinigte Fraktion. Kristallisationsversuche aus verschiedenen Lösungsmitteln, auch nach Behandlung mit aktiver Kohle (wobei die Lösung stark entfärbt wurde), mißlangen. Erhitzen mit verdünnter Schwefelsäure zerstörte die Wirksamkeit teilweise. Eine 0,2%ige Lösung der gereinigten Fraktion, ebenso wie deren Hydrolyseprodukte zeigten keine optische Drehung. Lösungen höherer Konzentration konnten wegen der starken Färbung nicht untersucht werden. Azeton fällte einen Teil der Substanz, doch konnte zwischen der Wirksamkeit der gefällten und der nicht gefällten Fraktion am Tubifex-Versuch kein Unterschied festgestellt werden.

Chromatographische Adsorptionsanalyse.

1 g des wie oben erwähnt gereinigten Extraktes wurde in 10 ccm Wasser gelöst und durch ein Adsorptionsrohr von 12 cm Länge und 2 cm Durchmesser fließen gelassen, das mit nach Brockmann aktiviertem Aluminiumoxyd gefüllt war. (Beschreibung der Methode bei Zechmeister: (130)). Es bildeten sich drei deutlich geschiedene Zonen:

a) dunkelbraun, etwa 5 mm dick,
b) heller braun, etwa 3 mm dick,
c) hellbraun, den untern Teil der Säule füllend.

Das Chromatogramm wurde mit Aethylalkohol entwickelt. Die Zone a) blieb dabei unverändert, die Zone b) wanderte langsam nach unten, während die Zone c) völlig ausgewaschen und im Auslauf gesammelt wurde. Die Aluminiumoxyd-Säule wurde aus dem Rohr entfernt und in die Zonen a) und b) zerteilt. Die Fraktion b) wurde durch Lösung in heißem verdünntem Alkohol vom Aluminiumoxyd gelöst; die Fraktion a) haftete so stark, daß sie mit verdünnter Essigsäure gelöst werden mußte.

Die drei Fraktionen wurden unter vermindertem Druck verdampft. Das Ergebnis war das folgende: a) 0,35 g, b) 0,27 g, c) 0,36 g.

---

(130) Zechmeister L.: Die chromatographische Adsorptionsanalyse Berlin, 1937.

0,1 g jeder Fraktion wurde in 5 ccm Brunnenwasser gelöst und an Tubifex geprüft, auf welche sie in 80 (a), 70 (b) und 90 (c) Minuten tödlich wirkte. Dies zeigt, daß alle 3 Fraktionen in etwa gleichem Maße wirksam sind.

Die Fraktion a) wurde aus alkoholischer Lösung durch Azeton gefällt, die beiden andern nicht. Alle 3 Fraktionen gaben positive Stickstoffreaktion und reduzierten Fehlings Reagens nach kurzem Erhitzen.

Die Menge des Extraktes war für weitere Versuche zu klein, ebenso schien es unsicher, ob die obigen harzigen Substanzen wirklich unveränderte Bestandteile der Kürbissamen waren, oder ob es sich um Stoffe handelte, die während der Aufarbeitung sich verändert hatten.

Gewinnung der vermiziden Substanz aus dem Aetherextrakt.

2 kg Droge wurde gepulvert und mit peroxydfreiem Aether extrahiert. 705 g des grünen, rötlich fluoreszierenden Oels wurden erhalten. Dieses Oel wurde auf eine Aluminiumoxyd-Säule chromatographiert, in Portionen von ca. 50 g. Die unterste Schicht enthielt das gelbliche, fette Oel; weiter oben wurde das rötlich-grüne Protochlorophyll adsorbiert, das zwei deutlich getrennte Schichten bildete. Weitere Schichten waren nicht sichtbar. Zuerst wurde mit Petroläther das rein gelbliche, fette Oel eluiert, welches getrennt aufgefangen wurde. Sodann folgten, in Resten von Oel gelöst, die beiden protochlorophyllhaltigen Schichten. Das Eluieren mit Petroläther wurde fortgesetzt, bis sich nichts mehr darin löste.

Die Prüfung dieser Fraktionen, an Tubifex, nach vollständiger Entfernung des Petroläthers unter vermindertem Druck ergab ihre Wirkungslosigkeit.

Die Adsorptionssäule wurde weiter mit Methylalkohol ausgewaschen, zuerst in der Kälte, darauf heiß. Nach Abdampfen des Lösungsmittels blieb eine dicke, ölige, bräunlich-grüne Flüssigkeit zurück, deren Menge ca. 6% des ätherischen Extraktes, entsprechend 2,1% der Ausgangsdroge betrug. Eine Emulsion von 0,04 g der mit Methylalkohol ausgewaschenen Fraktion war für Tubifex in etwa 5 Stunden tödlich, eine solche von 0,1 g in ca. 70 Minuten. Diese Fraktion enthält also etwa 40% der wirksamen Substanz.

Aus der obigen Fraktion konnte nach Lösen in etwas Methyl- oder Aethylalkohol durch Zugabe von Azeton eine weiße, flockige Fällung gewonnen werden. Der Niederschlag wurde auf dem Filter gesammelt, mit Azeton und Petroläther gewaschen.

Die so gewonnene Substanz ist schwach gelblich-weiß und amorph. Auch durch wiederholtes, bis zehnmaliges Auflösen in Methylalkohol und Fällen mit Azeton unter den verschiedensten Konzentrations- und Temperaturbedingungen konnten sie nicht zur Kristallisation, jedoch auf einen konstanten Smp. von zwischen 161 bis 167° gebracht werden. Sie ist unlöslich in Petroläther, Aether, Chloroform und Azeton. Sie löst sich in 96%igem und in absolutem Alkohol, besser in Methylalkohol, schwer bei gewöhnlicher Temperatur, leichter in der Wärme. In Wasser und Essigsäure löst sie sich mit opalisierender

Trübung. Der Geschmack ist schwach bitter, leicht kratzend. Aus Methyl- und Aethylalkohol scheidet sie sich am Rande des Gefäßes in amorphen Krusten ab, Aus Wasser scheiden sich nach längerem Stehen mikroskopische, teils runde. teils abgerundete, undeutlich achteckige Körner ab.

Die Substanz ist stickstoffrei. Die Asche von 50 mg ist unwägbar. Mit Ferrichlorid und mit Alpha-Naphthol-Reagens entsteht keine Färbung. Mit Fehling's Reagens entsteht weder sofort, noch nach längerem Erhitzen mit verdünnter Salzsäure Entfärbung oder Niederschlag, auch die Reaktionen mit Mayer's Reagens oder mit Jod-Jodkalilösung sind negativ.

Im Laufe der Aufarbeitung konnte die Ausbeute soweit gesteigert werden, daß aus 100 g Aetherextrakt (= 285 g der nicht enthülsten Droge) 0,15 g erhalten werden konnten (= 0,5%).

Für die biologische Prüfung wurde eine 0,1%ige Lösung in Brunnenwasser verwendet. Sie wurde mit verschiedenen Konzentrationen einer Samenemulsion der Ausgangsdroge verglichen. Für Tubifex erwies sich die 0,1%ige Lösung in ca. 50 Minuten tödlich, und war etwa gleich wirksam wie eine Emulsion von 2,5 g Ausgangsdroge in 10 ccm Wasser. Die isolierte Substanz ist also etwa 250 mal so wirksam als die Ausgangsdroge. Da sie jedoch nur 0,5‰ der Gesamtdroge darstellt, konnte in dieser Substanz nur 12,5% der Gesamtwirkung dargestellt werden.

Um den Rest der wirksamen Substanz zu gewinnen, wurde das der Adsorptionssäule entnommene Aluminiumoxyd mehrmals mit Metylalkohol, mit 96%igem und darauf mit 50%igem Aethylalkohol heiß ausgezogen. An kalte Lösungsmittel wurde nichts mehr abgegeben. Auf diese Weise wurden auf 100 g Aetherextrakt bezogen, noch 0,35 g einer braunen, klebrigen, harzartigen Masse erhalten, die in ihrem Verhalten der Aethyl-Alkohol-Fraktion (vgl. p. 61) glich. Jedoch war sie, an Tubifex geprüft, etwa doppelt so wirksam wie letztere, d. h. eine 1% Lösung wirkte auf Tubifex innert 70 bis 90 Minuten tödlich.

Diese Versuche scheinen darauf hinzuweisen, daß die wirksame Substanz schon in der Pflanzendroge wenigstens zum Teil in dieser harzartigen Form vorliegt. Immerhin konnte durch die Adsorptionsanalyse des ätherischen Extraktes ein Bruchteil der wirksamen Substanz als fester weißlicher Stoff gewonnen werden. Um die Frage endgültig zu entscheiden und um diese Stoffe näher zu charakterisieren wäre die Aufarbeitung großer Mengen und die Anwendung mikroanalytischer Methoden notwendig.

Zusammenfassung.

1. Es wurde eine Übersicht über die klinische, pharmakologische und pharmakochemische Literatur über Semen Cucurbitae gegeben. Es geht daraus hervor, daß die Urteile über die Wirksamkeit dieser Droge als Bandwurmmittel, von einigen Ausnahmen abgesehen, günstig lauten. Insbesondere heben die meisten

Kliniker die vollständige Harmlosigkeit und die Abwesenheit von Nebenwirkungen, die im Gegensatz steht zu den übrigen Bandwurmmitteln, hervor. Über die Natur des wirksamen Stoffes bestehen gegensätzliche Meinungen.

2. Es wurde ein neuer Tierversuch für Anthelmintica, der dem Regenwurmversuch analog ist, jedoch einige Vorteile bietet, beschrieben.

3. Mit dieser Methode wurde gezeigt, daß die toxische Wirkung der Kürbissamen von der gleichen Größenordnung wie diejenige der übrigen Bandwurmmittel ist. Dadurch wird die Hypothese einer bloß mechanischen Wirkung hinfällig.

4. 31 Drogenmuster verschiedener Herkunft wurden geprüft. Kürbissamen, die aus gemäßigtem Klima stammten, waren wirkungslos. Drogenmuster, die aus südlichem Klima stammten, nahmen nach einjähriger Lagerung an Wirksamkeit ab. Die pharmakognotisch-mikroskopische Untersuchung gibt keine Anhaltspunkte um wirksame Samen von unwirksamen zu unterscheiden.

5. Es wurde gezeigt, daß die wirksame Substanz ihren Sitz in Embryo und dessen grüner Membran hat, aber nicht in der Schale.

6. Es wurde gezeigt, daß die Wirksamkeit der Samenemulsion durch Hitze, Licht und Sauerstoff verhältnismäßig wenig geschädigt wird.

7. Die Anwesenheit von Alkaloiden oder von wasserdampfdestillierbaren wirksamen Stoffen konnte nicht nachgewiesen werden.

8. Die Methode der „biologischen Anreicherung“ wurde zur Isolierung der wirksamen Bestandteile angewandt. Durch Extraktion mit 50%igem Alkohol, Fraktionierung mit organischen Lösungsmitteln, Fällung von Begleitstoffen mit Bariumhydroxyd, und chromatographischer Adsorptionsanalyse konnten drei verschiedene wirksame Fraktionen gewonnen werden. Die Feststellung früherer Autoren, daß die wirksame Substanz ein „Harz“ sei, wurde insofern bestätigt, als alle diese wirksamen Fraktionen braune, visköse, nichtkristallisierende, alkohollösliche (und wasserlösliche) Stoffe sind. Durch chromatographische Adsorptionsanalyse konnte ein weiterer, stark wirksamer Stoff gewonnen werden, der jedoch auf Grund der erhaltenen Ausbeute nur 12,5% der Gesamtwirkung darstellt. Dieser Stoff ist amorph, weiß, und schmilzt zwischen 161 bis 167°. Mit den Phlorogluzinderivaten, die die wirksamen Bestandteile anderer Bandwurmmittel sind, scheint er nicht verwandt zu sein.

LEBENSLAUF

Albert Ernst Schubiger, von Uznach und Luzern.

Ich wurde am 22. März 1912 in Luzern geboren. Dort besuchte ich die städtische Primarschule und das kantonale Gymnasium und Lyceum. Im Sommer 1931 bestand ich das Maturitätsexamen (Typ A).

Während 3 Semestern immatrikulierte ich mich sodann an der Universität Genf, wo ich die für die naturwissenschaftliche Prüfung für Apotheker vorgeschriebenen Vorlesungen und Kurse über Physik (Prof. Weigle), Chemie (Prof. A. Pictet, Prof. E. Cherbuliez, Prof. Duparc, Prof. K. H. Meyer) und Botanik (Prof. R. Chodat), sowie Vorlesungen über physikalische und technische Chemie (Prof. E. Briner), analytische Chemie (Prof. Wenger, P. D. Cimerman), ausgewählte Kapitel der modernen Physik (Prof. Weigle, P. D. Saini), Allgemeine Biologie (Prof. Guyénot), Differential- und Integralrechnung (Prof. R. Wavre) und Geologie (Prof. Collet) besuchte.

Nachdem ich die naturwissenschaftliche Prüfung in Genf bestanden hatte, absolvierte ich in Bern das anderthalbjährige Apotheken-Praktikum, das ich mit der Assistentenprüfung abschloß.

Im Herbst 1934 immatrikulierte ich mich an der Universität Bern, wo ich die für das pharmazeutische Fachstudium vorgeschriebenen Vorlesungen und Kurse über pharmazeutische Chemie (Prof. P. Casparis), pharmazeutische Botanik (Prof. Ritz), Pharmakognosie (Prof. P. Casparis), Lebensmittelchemie (Prof. Werder), Hygiene und Bakteriologie (Prof. Sobernheim), klinische Chemie (Prof. E. Bürgi) besuchte.

Nachdem ich im Frühling 1936 die pharmazeutische Fachprüfung bestanden hatte, fing ich auf den Vorschlag und unter Aufsicht von Herrn Prof. P. Casparis meine Doktorarbeit über SEMEN CUCURBITAE an. Im folgenden Herbst reiste ich unter dem Patronat der Schweizerisch-Amerikanischen Studenten-Austausch-Organisation nach den Vereinigten Staaten, wo ich mich an der University of Wisconsin in Madison für 2 Semester immatrikulierte. Dort arbeitete ich unter Leitung von Herrn Prof. Ed. Kremers weiter an meiner Dissertation und besuchte außerdem Vorlesungen und Kurse über qualitative organische Analyse (Prof. Mc. Elvain), physiologische Chemie (Prof. E. J. Witzemann), Ernährungs- und Vitaminlehre (Prof. H. Steenbock), Geschichte der Pharmazie (Prof. Ed. Kremers) und ausgewählte Kapitel der pharmazeutischen Chemie (Prof. Ed. Kremers). Ich schloß meine dortigen Studien mit einem Examen, das zum Magistertitel (Master of Science) berechtigt, ab.

Seit Herbst 1937 bin ich wieder an der Universität Bern immatrikuliert, wo ich am Pharmazeutischen Institut für meine Dissertation arbeitete. Außerdem besuchte ich, zum Teil schon während des Fachstudiums Vorlesungen und Kurse über Mikrochemie (Prof. Rosenthaler), Pharmakologie und Toxikologie (Prof. Bürgi), ausgewählte Kapitel der organischen Chemie (Prof. Signer), Sterilisation im Apothekenbetrieb, Untersuchung von Verbandstoffen (P. D. J. Thomann), Pflanzenphysiologie (Prof. Schopfer), Physiologie (Prof. v. Muralt), Gasschutz (Prof. Dettling) und Physikalische Chemie (Prof. Feitknecht).

Inhaltsverzeichnis.

I.	Einleitung	Seite 5
	Definition	6
	Synonyme	6
	Etymologie	6
	Ursprung und Geschichte der Pflanze	6
	Pflanzensystematische Bemerkungen	7
II.	Uebersicht über die therapeutische, pharmakologische und pharmakochemische Literatur	8
	Semen Cucurbitae und die Landes-Pharmakopoeen	44
	Zusammenfassung und Auswertung der Literaturübersicht	45
	Die gegenwärtige Verbreitung als Bandwurmmittel	46
III.	Experimenteller Teil	46
	Die Wahl einer passenden biologischen Bestimmungsmethode	47
	Versuche an Regenwürmern	48
	Versuche an Tubifex	49
	Biologische Auswertung von Kürbissamen verschied. Herkunft	51 und 52
	In welchem Teil der Samen liegt der wirksame Bestandteil	52
	Untersuchungen über die Haltbarkeit des wirksamen Bestandteils	53
	Ist die wirksame Substanz flüchtig?	54
	Untersuchungen über das geeignetste Lösungsmittel zur Extraktion des wirksamen Bestandteils	54
	Gewinnung der wirksamen Substanz durch Pressung	56
	Die Extraktion von 2500 g Droge	57
	Chromatographische Adsorptionsanalyse	61
	Gewinnung der vermiziden Substanz aus dem Aetherextrakt	62
	Zusammenfassung	63